



sanofi

**Evidencias clínicas de Toujeo®
en pacientes con DM2**

Justificación del Programa EDITION con Glargina 300

- Sigue existiendo una necesidad importante de una nueva insulina basal con una mejor cobertura de 24 h, flexibilidad, neutralidad de peso y que reduzca la carga de la hipoglucemia¹⁻⁵
- Glargina 300 ha demostrado un perfil FC y FD más constante y prolongado en comparación con Glargina 100⁶⁻⁸
- El perfil FC y FD diferente de Glargina 300 puede ofrecer la optimización del tratamiento con la inyección una vez al día y, potencialmente, un menor riesgo de hipoglucemia
- El programa de fase 3a EDITION evalúa la eficacia y seguridad de Glargina 300 vs. Glargina 100 en diversas poblaciones de pacientes

1. Owens DR. Diabetes Technol Ther. 2013;15:776-85; 2. Garber AJ. Diabetes Obes Metab. 2014;16:483-91; 3. Grunberger G. Diabetes Obes Metab. 2013;15 Suppl 1:1-5; 4. Peyrot M et al. Diabet Med. 2012;29:682-689; 5. Caparrotta TM, Evans M. Diabetes Obes Metab. 2014;16:388-95; 6. Jax T et al. Diabetes Care. 2015 Apr;38(4):637-43.; 7. Tillner J et al. Diabetes Obes Metab. 2015 Mar;17(3):254-60; 8. Steinstraesser A et al. Diabetes Obes Metab. 2014 Sep;16(9):873-6

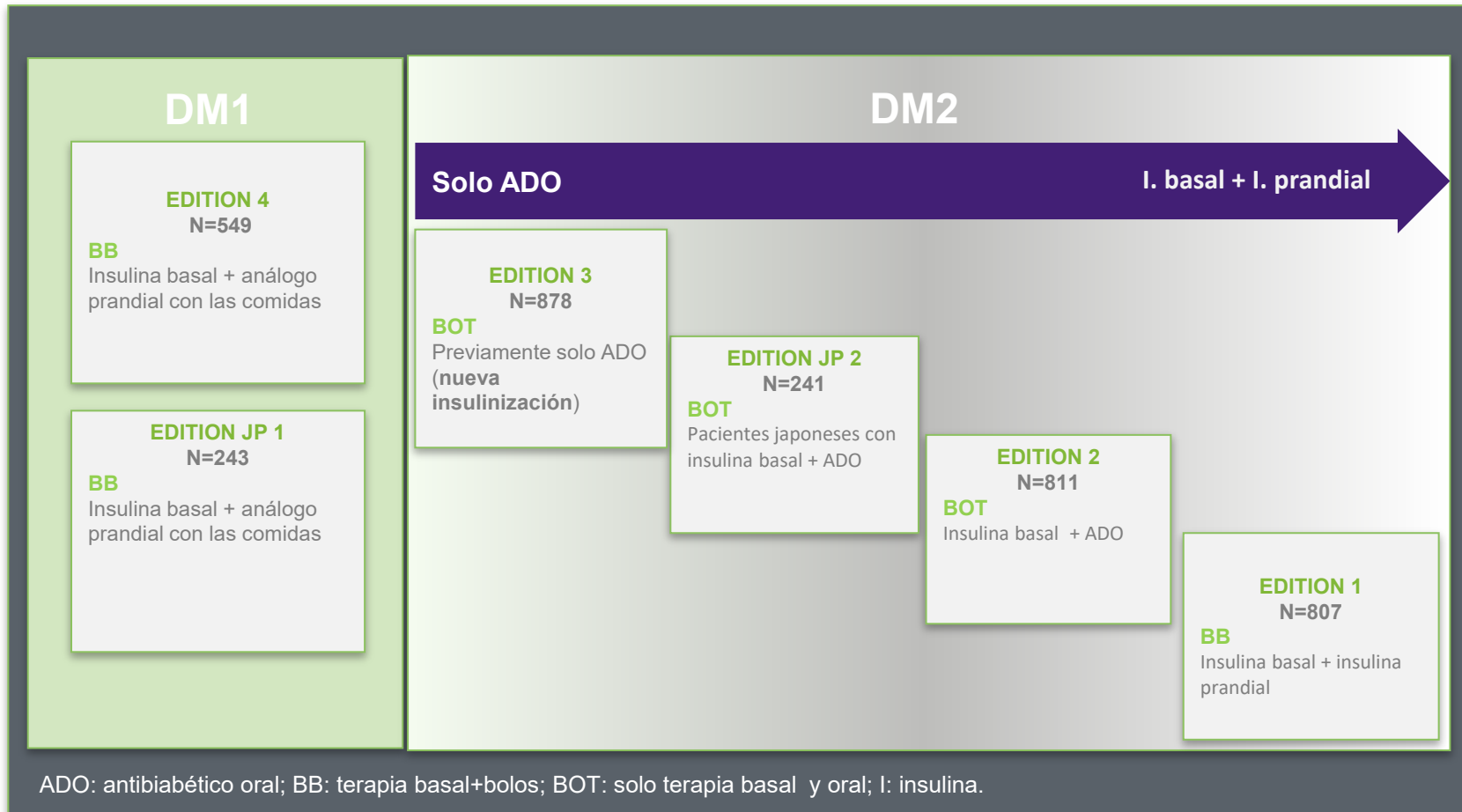


sanofi

Programa EDITION

Plan Clínico de Insulina Glargina 300 U/ml

Objetivo: Evaluar Gla-300 vs. Gla-100 en diferentes poblaciones



Riddle MC et al. Diabetes Care. 2014;37:2755-62; Yki-Järvinen H et al. Diabetes Care. 2014;37:3235-43; Bolli GB et al. Diabetes Obes Metab 2015; 17: 386–394; Terauchi Y et al. Diabetes Obes Metab. 2016 Apr;18(4):366-74.; Home PD, et al. Diabetes Care. 2015;38:2217-25; Matsuhisa M et al. Diabetes Obes Metab. 2016 Apr;18(4):375-83

Programa EDITION

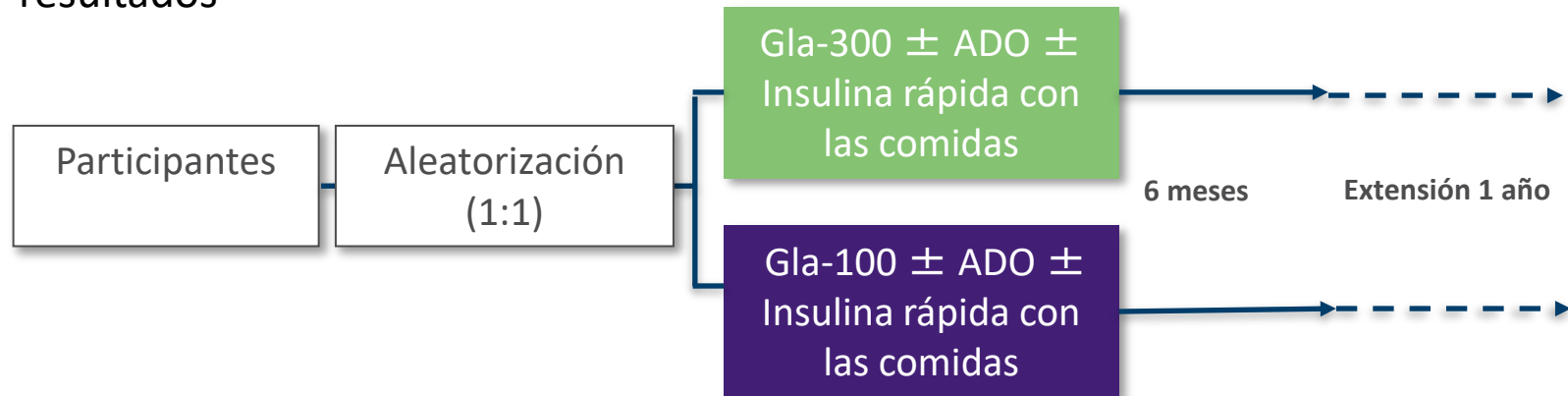
	EDITION 1 N=807 NCT01499082	EDITION 2 N=811 NCT01499095	EDITION 3 N=878 NCT01676220	EDITION 4 N=549 NCT01683266
Población	DM2 con dosis alta (≥ 42 U/día) de insulina basal	DM2 con dosis alta (≥ 42 U/día) de insulina basal	DM2 no tratados con insulina	DM1
Otros tratamientos para la reducción de glucosa	Insulina basal-bolos (análogo de acción rápida)	ADO (excluyendo SULFONILUREAS)	ADO (excluyendo SULFONILUREAS) y/o AR GLP1	Insulina basal bolo (análogo de acción rápida)
Dosis de Insulina basal	Tarde	Tarde	Tarde	Mañana o tarde
Inyección de insulina basal (tiempo)	Fija cada 24 h	Fija cada 24 h	Fija cada 24 h	Fija cada 24 h
Tiempo de inyección adaptable	periodo de extensión: hora fija +/- 3 h	periodo de extensión: hora fija +/- 3 h	-	-
Objetivo de HbA_{1c}	✓	✓	✓	✓
Análisis de respondedores	✓	✓	✓	✓
Objetivo principal secundario: hipoglucemia nocturna	✓	✓	✓	-
Análisis adicionales de hipoglucemias	✓	✓	✓	✓
HR-QoL	DTSQs	DTSQs	DTSQs, HFS-II, EQ-5D	DTSQs, HFS-II, EQ-5D
Dispositivo	SoloSTAR	SoloSTAR	Tactipen	Tactipen
Incrementos de Insulina	3 unidades	3 unidades	1,5 unidades	1,5 unidades

DTSQ, Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; EQ-5D, EuroQol five-dimensional questionnaire; HFS-II, Hypoglycemia Fear Survey-II; HR-QoL: Health Related Quality of Life (calidad de vida relacionada con la salud); AR GLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1.

Riddle MC et al. Diabetes Care. 2014;37:2755-62; Yki-Järvinen H et al. Diabetes Care. 2014;37:3235-43; Bolli GB et al. Diabetes Obes Metab 2015; 17: 386–394; Terauchi Y et al. Diabetes Obes Metab. 2016 Apr;18(4):366-74.; Home PD, et al. Diabetes Care. 2015;38:2217-25; Matsuhisa M et al. Diabetes Obes Metab.2016 Apr;18(4):375-83

El diseño de los estudios EDITION es consistente a lo largo de todo el programa

- Estudios aleatorizados 1:1, abiertos, de grupos paralelos y multinacionales
- El programa EDITION tiene un diseño similar en todos los estudios, para confirmar resultados



El objetivo primario en todos los estudios fue no inferioridad a Gla-100 en la reducción del HbA_{1c}

En los estudios en DM2, el objetivo principal secundario fue la reducción de las hipoglucemias nocturnas

Riddle MC et al. Diabetes Care. 2014;37:2755-62; Yki-Järvinen H et al. Diabetes Care. 2014;37:3235-43; Bolli GB et al. Diabetes Obes Metab 2015; 17: 386–394; Terauchi Y et al. Diabetes Obes Metab. 2016 Apr;18(4):366-74.; Home PD, et al. Diabetes Care. 2015;38:2217-25; Matsuhisa M et al. Diabetes Obes Metab.2016 Apr;18(4):375-83

Definiciones de hipoglucemia

- ▶ La hipoglucemia es el principal factor limitante con algunas terapias hipoglucemiantes¹
- ▶ No existe un criterio generalmente aceptado para la hipoglucemia:
 - La EMA (Agencia Europea de Medicamentos) sugiere **54 mg/dl como punto de corte en los ensayos clínicos**²
 - La ADA (Asociación Americana de Diabetes) define hipoglucemia como **glucosa en sangre ≤70 mg/dl**³

Definiciones 2013 ADA y Sociedad de Endocrinos ³	
Grave	Requiere la asistencia de otra persona para la administración de hidratos de carbono, glucagón o llevar a cabo acciones correctoras. No es posible medir la glucemia durante el episodio , pero la recuperación neurológica después de la normalización de la glucemia se considera evidencia suficiente de que el episodio es consecuencia de una glucemia baja.
Sintomática documentada	Síntomas típicos de hipoglucemia acompañados de una medición de glucemia ≤70 mg/dl
Asintomática	No acompañada de síntomas típicos de hipoglucemia pero con una medición de glucemia plasmática ≤70 mg/dl
Probable sintomática	Síntomas típicos de hipoglucemia que no van acompañados de una medición glucemia plasmática, pero presumiblemente causada por una glucemia ≤70 mg/dl
Pseudo	Algunos de los síntomas típicos de hipoglucemia con una medición de glucemia >70 mg/dl, pero próxima a este nivel

También se analizaron las hipoglucemias durante todo el día (24 h), nocturnas (00:00-05:59 h) o diurnas (06:00-23:59 h). Y las hipoglucemias durante las 8 primeras semanas (ajuste de dosis) y de la semana 9 hasta el mes 6 (mantenimiento).

1. Ahrén B. Vasc Health Risk Man. 2013;9:155-63; 2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500073570.FDf Último acceso: Diciembre 2018; 3. Seaquist ER et al. Diabetes Care. 2013;36:1384-95.



sanofi

Estudio EDITION 1

Resultados en pacientes con DM2
en régimen de insulina basal e insulina prandial

DM2

Solo ADO

I. basal + I. prandial

- Estudio de 6 meses, multicéntrico, aleatorizado, abierto, con grupos paralelos, que compara la eficacia y seguridad de Glargina 300 y Glargina 100, ambas con insulina rápida en las comidas, en pacientes con DM2, con una extensión a 1 año
- Paciente DM2 en régimen de insulina basal+bolos

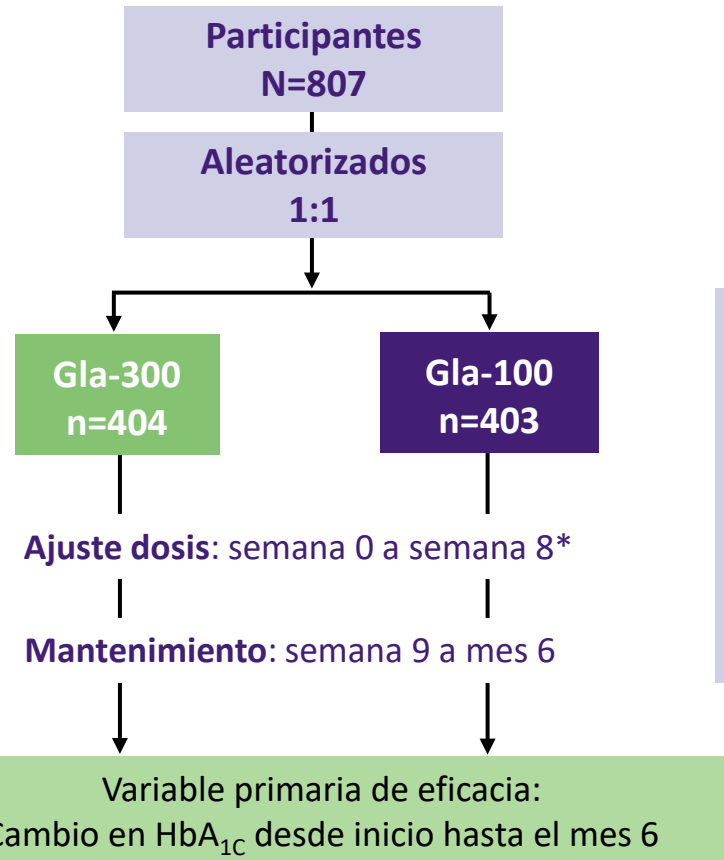
EDITION 1
N=807

BB
Insulina basal + insulina
prandial

Diseño

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres
- Edad ≥ 18 años
- **DM2** (definida por la OMS)
- HbA_{1C} 7,0-10,0%
- Tratamiento establecido con altas dosis (≥ 42 U diarias) de insulina basal (Glargina 100 o NPH) con insulina prandial en las comidas \pm ADO



Dosificación de insulina basal 1 vez al día e insulina prandial en las comidas \pm metformina. Ajuste de dosis hasta glucemia en ayunas de 80-100 mg/dl. El ajuste de insulina prandial a criterio del investigador.

*La mayor parte del ajuste de dosis sucede en las primeras 8 semanas.

Riddle MC, et al. Diabetes Care. 2014 Oct;37(10):2755-62.

Características basales: pacientes obesos con dosis alta de insulina y larga evolución de la DM2

Características: media (DE), a menos que se indique lo contrario	Gla-300 n=404	Gla-100 n=403
Edad, años	60,1 (8,5)	59,8 (8,7)
Hombres, n (%)	217 (53,7)	210 (52,1)
Raza, n (%)		
Caucásicos	371 (91,8)	374 (92,8)
Negros	26 (6,4)	21 (5,2)
Asiáticos/Orientales	6 (1,5)	5 (1,2)
Otros	1 (0,2)	3 (0,7)
Peso, kg	106,2 (21,5)	106,4 (20,0)
IMC, kg/m ²	36,6 (6,8)	36,6 (6,1)
Duración DM, años	15,6 (7,2)	16,1 (7,8)
Edad inicio DM, años	45,0 (8,8)	44,2 (9,5)
Duración tratamiento con insulina basal, años	6,71 (4,74)	6,48 (4,78)
Dosis de insulina basal, U/kg/día	0,67 (0,26)	0,67 (0,24)
Dosis total de insulina (DTD), U/kg/día	1,19 (0,48)	1,20 (0,45)
HbA _{1C} , %	8,15 (0,78)	8,16 (0,77)
HbA _{1C} , mmol/mol	65,6 (8,5)	65,7 (8,4)

Población aleatorizada.

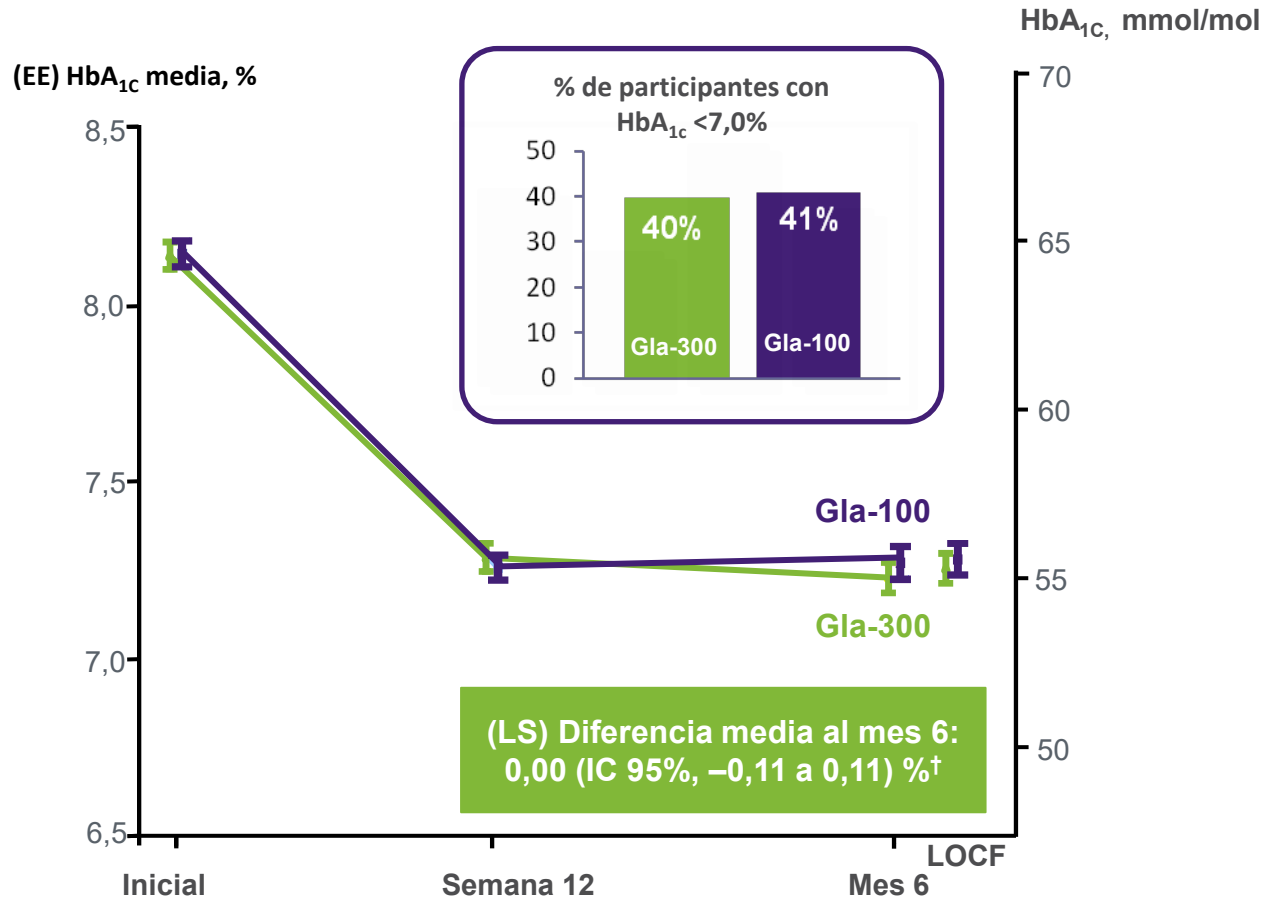
Riddle MC, et al. Diabetes Care. 2014 Oct;37(10):2755-62.

1

Eficacia



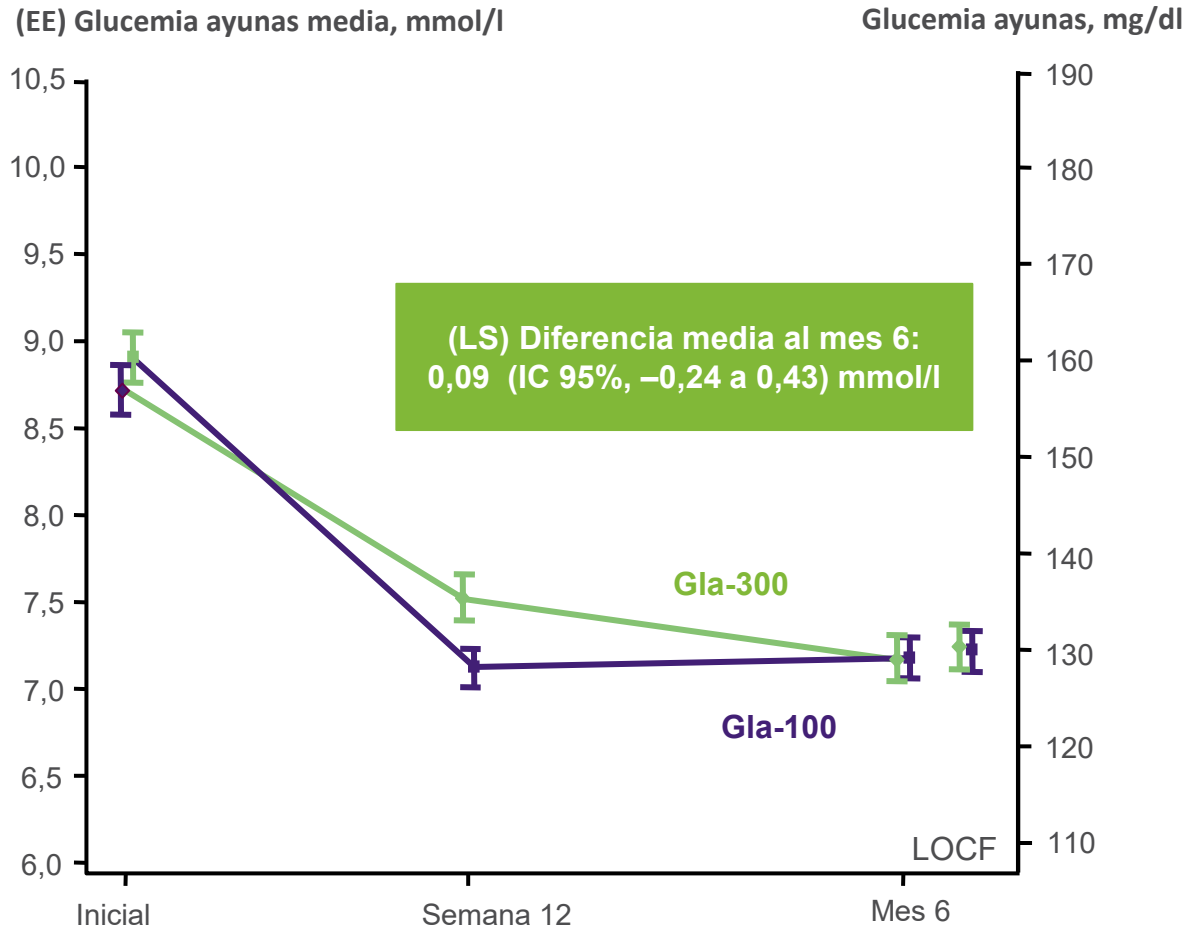
Glargina 300 alcanza el objetivo primario de no inferioridad a Gla-100 en la reducción de HbA_{1c} en el mes 6



Margen de no inferioridad predefinido: 0,4%
 LOCF: última observación llevada a cabo;
 LS: mínimos cuadrados.

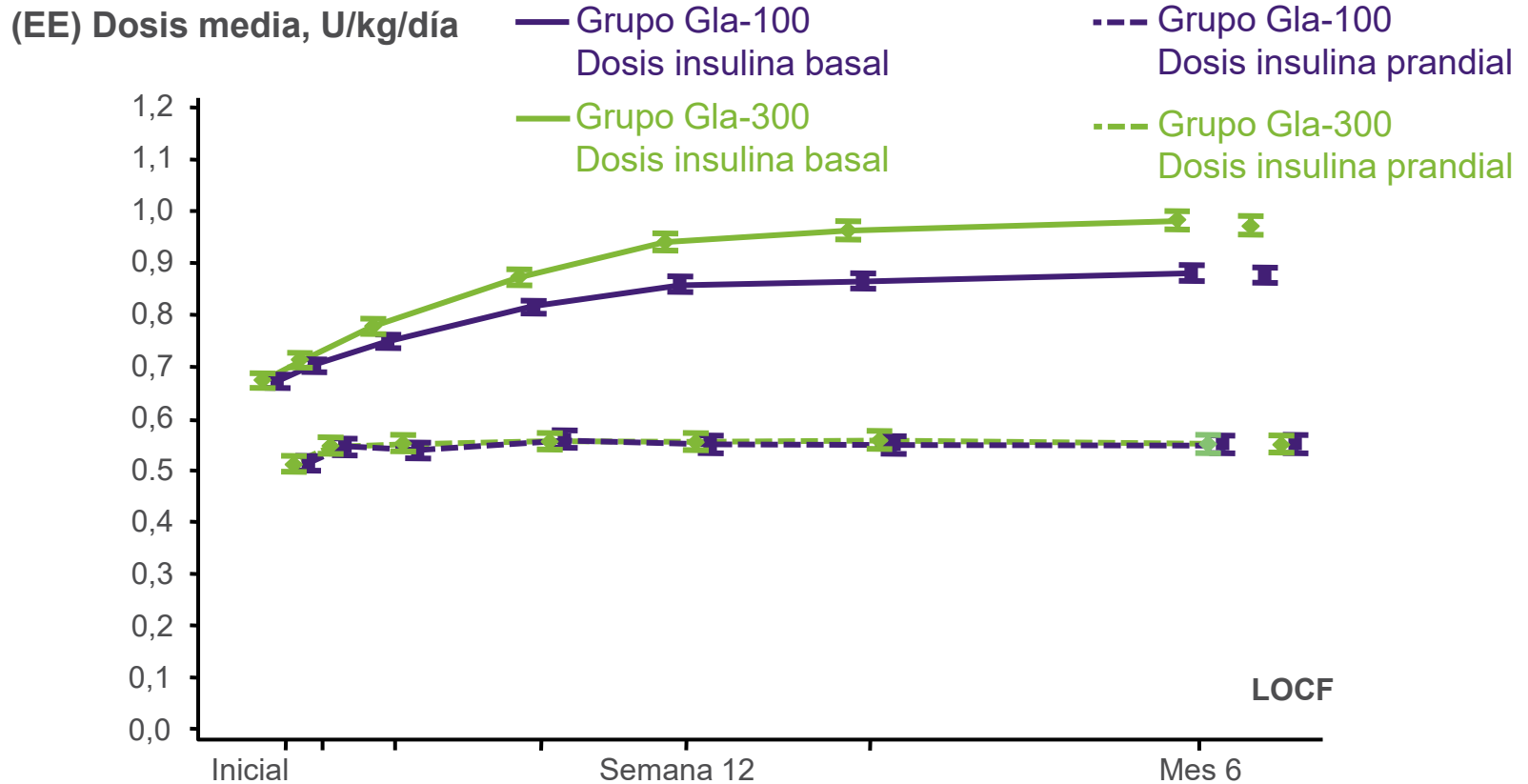
Riddle MC, et al. Diabetes Care. 2014 Oct;37(10):2755-62.

Reducción de glucemia en ayunas similar



Riddle MC, et al. Diabetes Care. 2014 Oct;37(10):2755-62.

Ligero aumento de la dosis de insulina basal al final del estudio



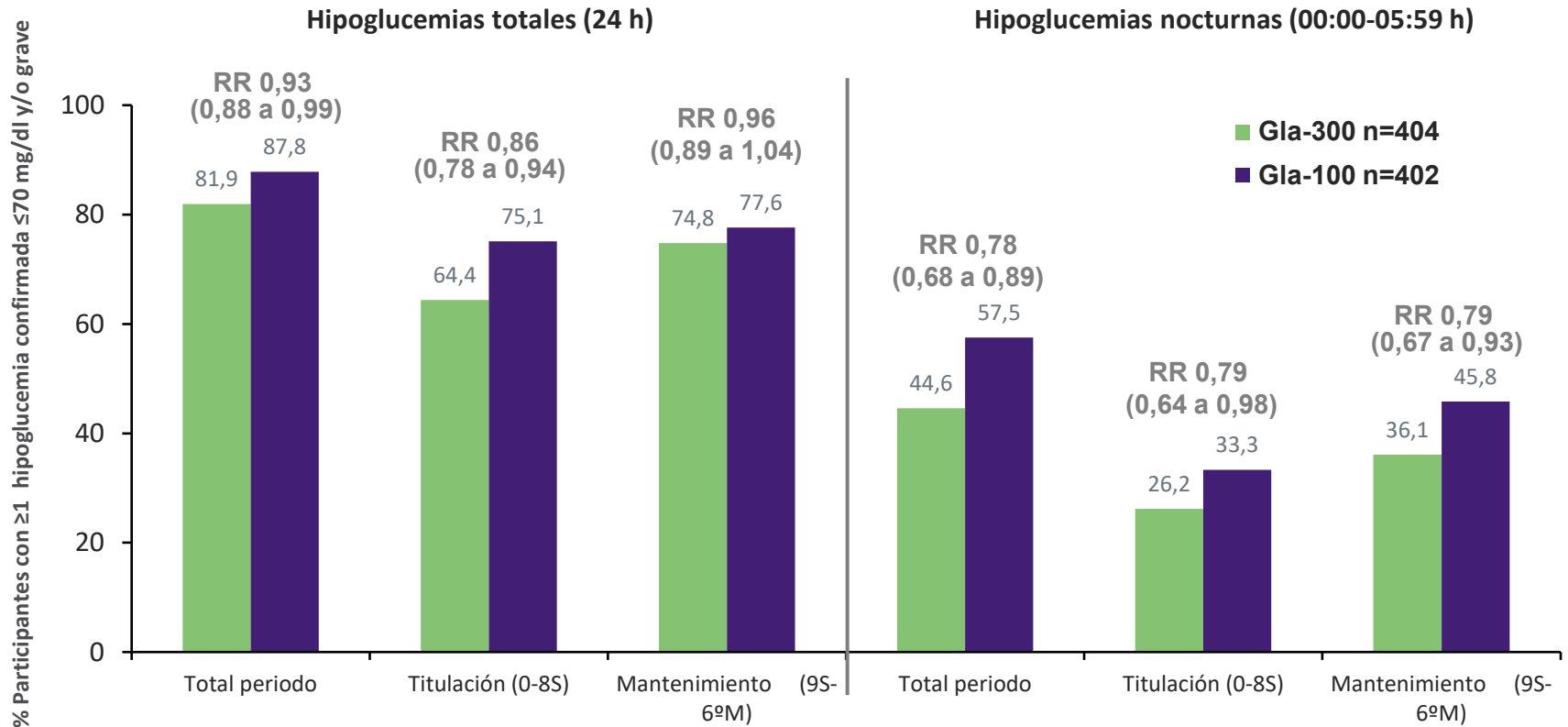
La dosis de Glargina Gla-300 fue un 12% más alta a los 6 meses del estudio

2

Hipoglucemias



Reducción significativa de los pacientes con hipoglucemias confirmadas y/o graves durante las 24 horas y por la noche



*Gla-300 vs. Gla-100: reducción significativa, excepto para hipoglucemias totales desde la semana 9 al mes 6.
Población de seguridad.
Riesgo relativo (IC 95%).

Riddle MC, et al. Diabetes Care. 2014 Oct;37(10):2755-62.

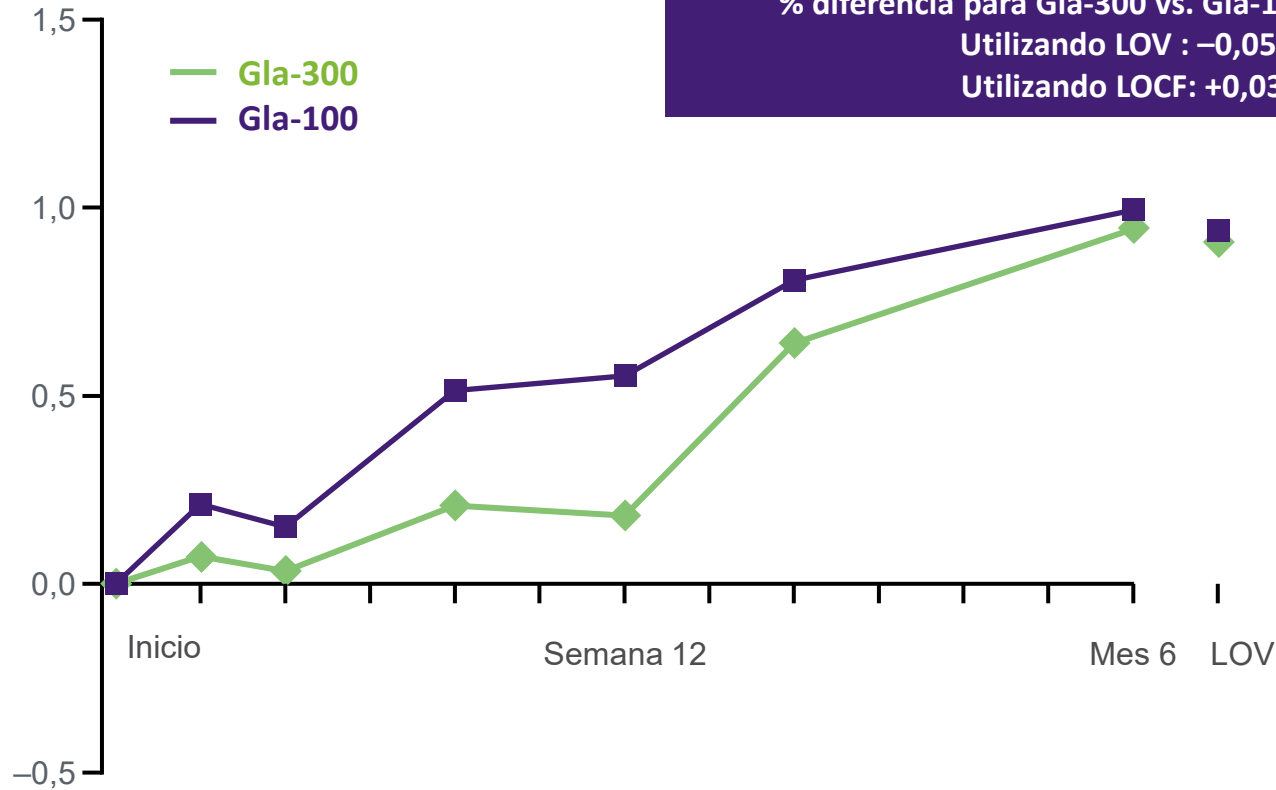
3

Peso



Ganancia de peso similar

Cambio medio en el peso, kg



LOCF: último valor llevado a cabo; LOV: último valor del tratamiento.

Riddle MC, et al. Diabetes Care. 2014 Oct;37(10):2755-62.

Perfil de efectos adversos similar

	Gla-300 n=404	Gla-100 n=402
Efectos adversos derivados del tratamiento, n (%)	228 (56,4)	218 (54,2)
Efectos adversos graves derivados del tratamiento, n (%)	26 (6,4)	21 (5,2)
Cualquier efecto adverso del tratamiento que requiere la suspensión, n (%)	6 (1,5)	7 (1,7)
Reacciones en el lugar de inyección, n (%)	9 (2,2)	6 (1,5)
Muertes, n (%)	1 (0,2)	2 (0,5)

Datos del periodo de 6 meses de tratamiento (Población de seguridad).

Riddle MC, et al. Diabetes Care. 2014 Oct;37(10):2755-62.

En el estudio EDITION 1, Glargina 300 ha demostrado:

- Mejora comparable del control glucémico
- Menos pacientes con hipoglucemia confirmada o grave durante todo el día (-7%) y por la noche (-12%)
- Aumento de peso similar (0,9 kg)
- Dosis más alta de insulina basal (12%) a los 6 meses
- Perfil de seguridad y tolerabilidad comparable



sanofi

Estudio EDITION 2

Resultados en pacientes con DM2
en régimen de insulina basal y ADOs

DM2

Solo ADO

I. basal + I. prandial

- Estudio de 6 meses, multicéntrico, aleatorizado, abierto y paralelo, que compara la eficacia y seguridad de Glargina 300 y Glargina 100, ambos en combinación con ADO en pacientes con DM2, con un periodo de extensión a 1 año.
- Paciente DM2 en régimen de insulina basal + ADO

EDITION 2

N=811

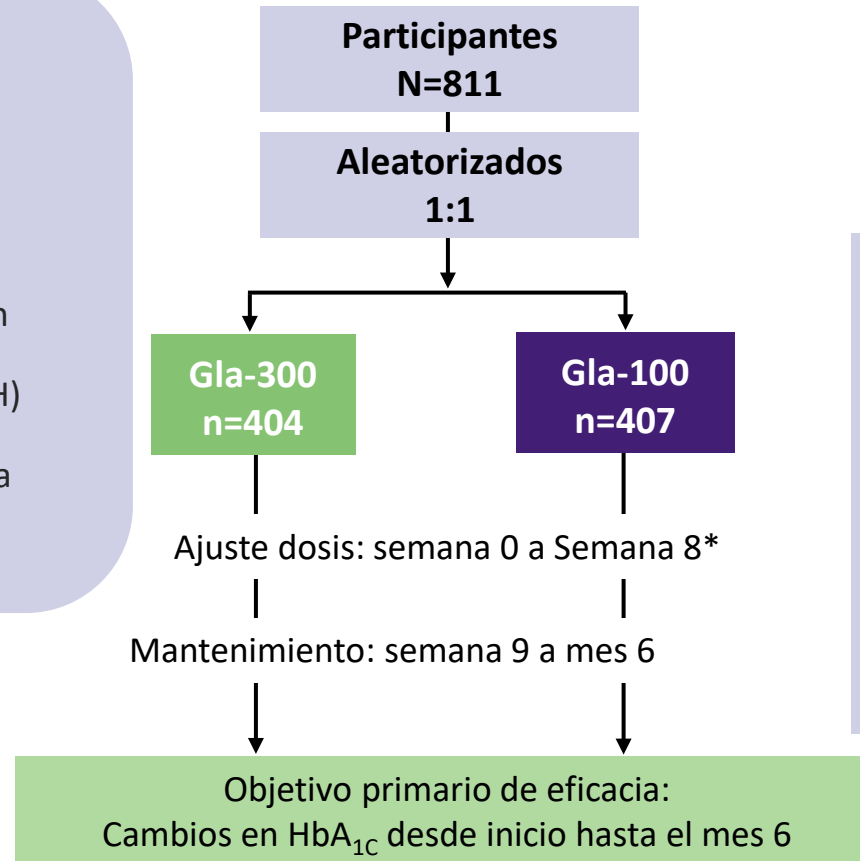
BOT

Insulina basal + ADO

Diseño

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres
- Edad ≥ 18 años
- **DM2** (definición de la OMS)
- HbA_{1C} 7,0-10,0%
- Tratamiento establecido con altas dosis (≥ 42 U diarias) de insulina basal (Gla-100 o NPH) conjuntamente con ADO (excluyendo SU) y sin insulina prandial



Administración 1 vez al día de insulina por la noche. Ajuste de la dosis hasta glucemia en ayunas a 80-100 mg/dl.
Dosis de insulina basal sin cambios, salvo aquellos con 2 pinchazos de NPH (reducción dosis \downarrow 20%). Se continuaron los ADO previos al estudio (excluyendo SU)

*La mayoría del ajuste de la dosis de insulina se realizó en las primeras 8 semanas.

Enrolados pacientes obesos de larga evolución de DM2 y características iniciales similares

Características: media (DE), a menos que se indique lo contrario	Gla-300 n=404	Gla-100 n=407
Edad, años	57,9 (9,1)	58,5 (9,2)
Hombres, n (%)	187 (46,3)	185 (45,5)
Raza, n (%)		
Caucásicos	378 (93,6)	383 (94,1)
Peso, kg	98,7 (22,3)	98,0 (20,8)
IMC, kg/m ²	34,8 (6,6)	34,8 (6,1)
Duración DM, años	12,7 (7,1)	12,5 (7,0)
Edad inicio DM, años	45,7 (9,8)	46,5 (9,7)
Duración tratamiento con insulina basal, años	3,78 (3,73)	3,83 (3,34)
Dosis previa de insulina basal, U/kg/día	0,66 (0,22)	0,68 (0,25)
Tipo previo de insulina basal (Glargina 100)*, U/kg/día	304 (75,2)	337 (82,8)
HbA _{1C} , %	8,26 (0,86)	8,22 (0,77)
HbA _{1C} , mmol/mol	66,8 (9,4)	66,3 (8,4)

Población aleatorizada.

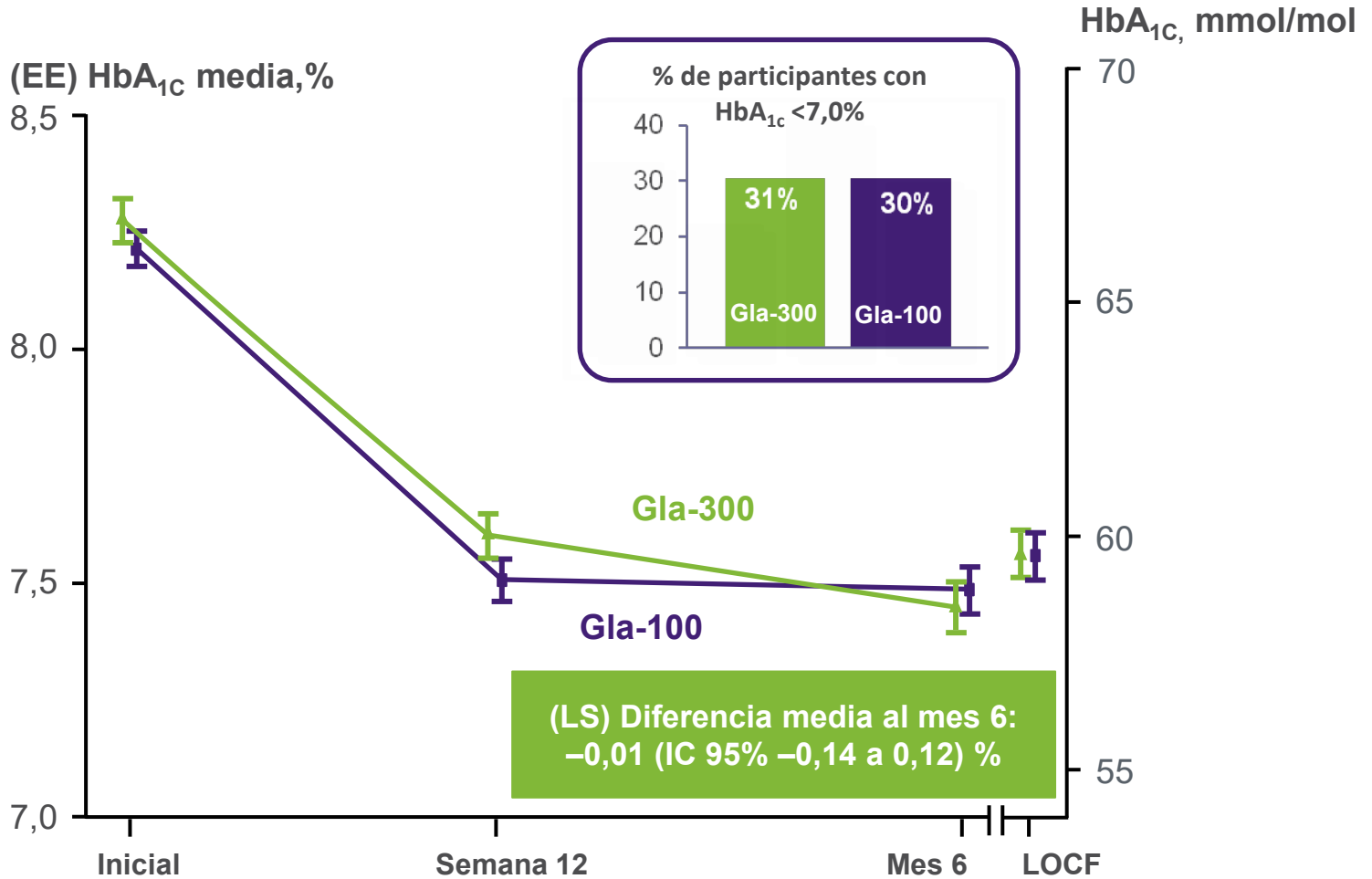
*7 días antes de la aleatorización.

1

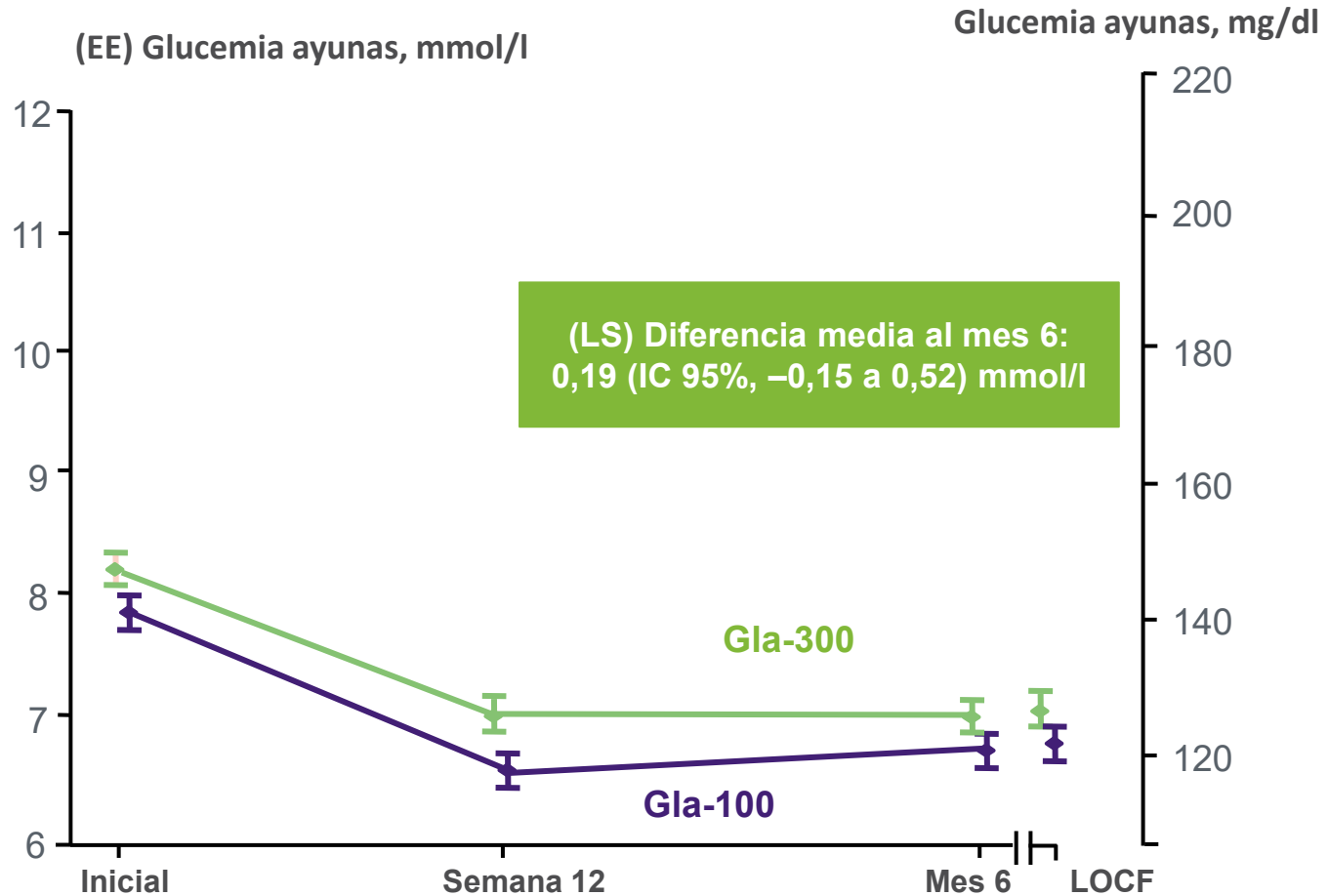
Eficacia



Gla-300 alcanza el objetivo primario de no inferioridad a Gla-100 en la reducción de HbA_{1c} en el mes 6

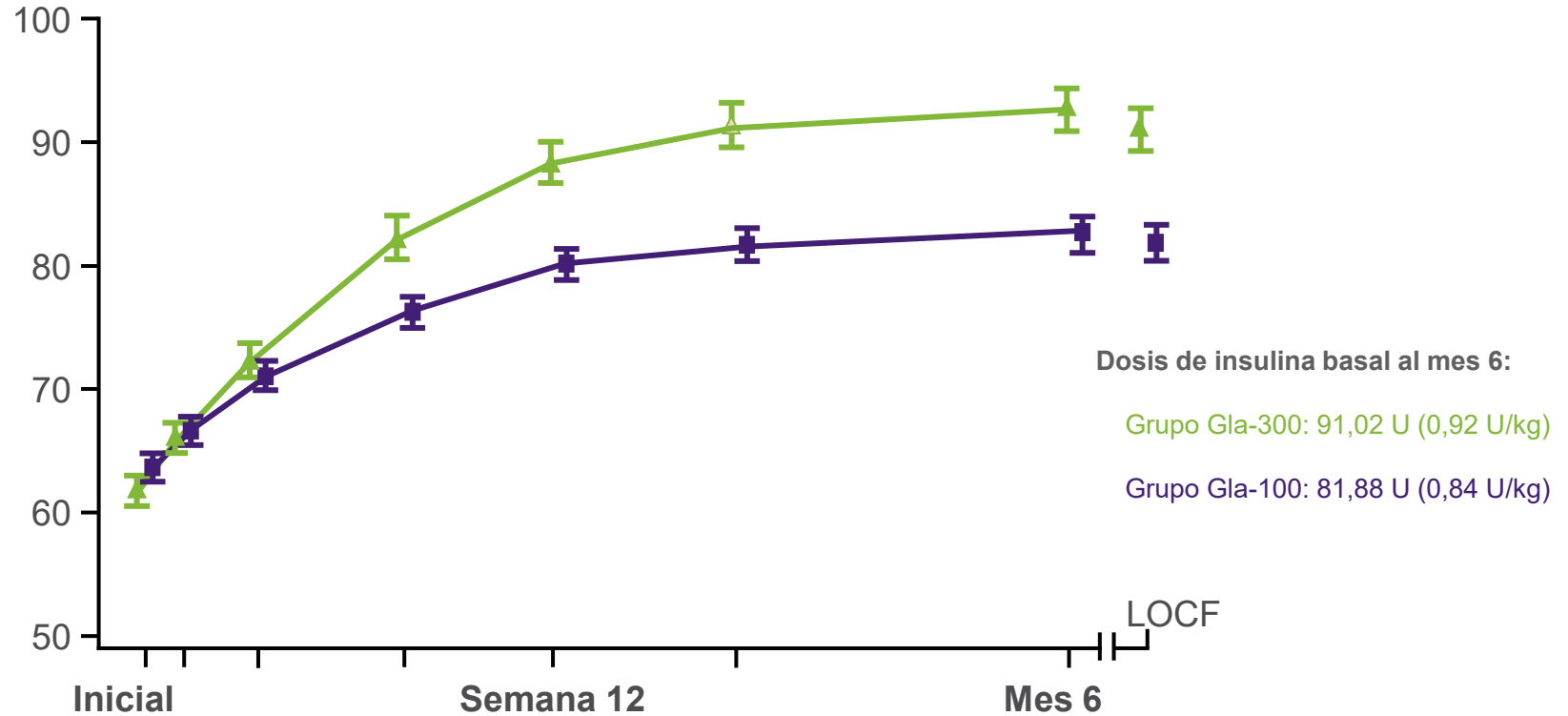


Reducciones de la glucemia en ayunas similares para Gla-300 y Gla-100 al mes 6



Ligero incremento de la dosis de insulina basal con Gla-300

(EE) Dosis media de insulina, U/día



La dosis de Gla-300 fue un 10% más alta a los 6 meses del estudio

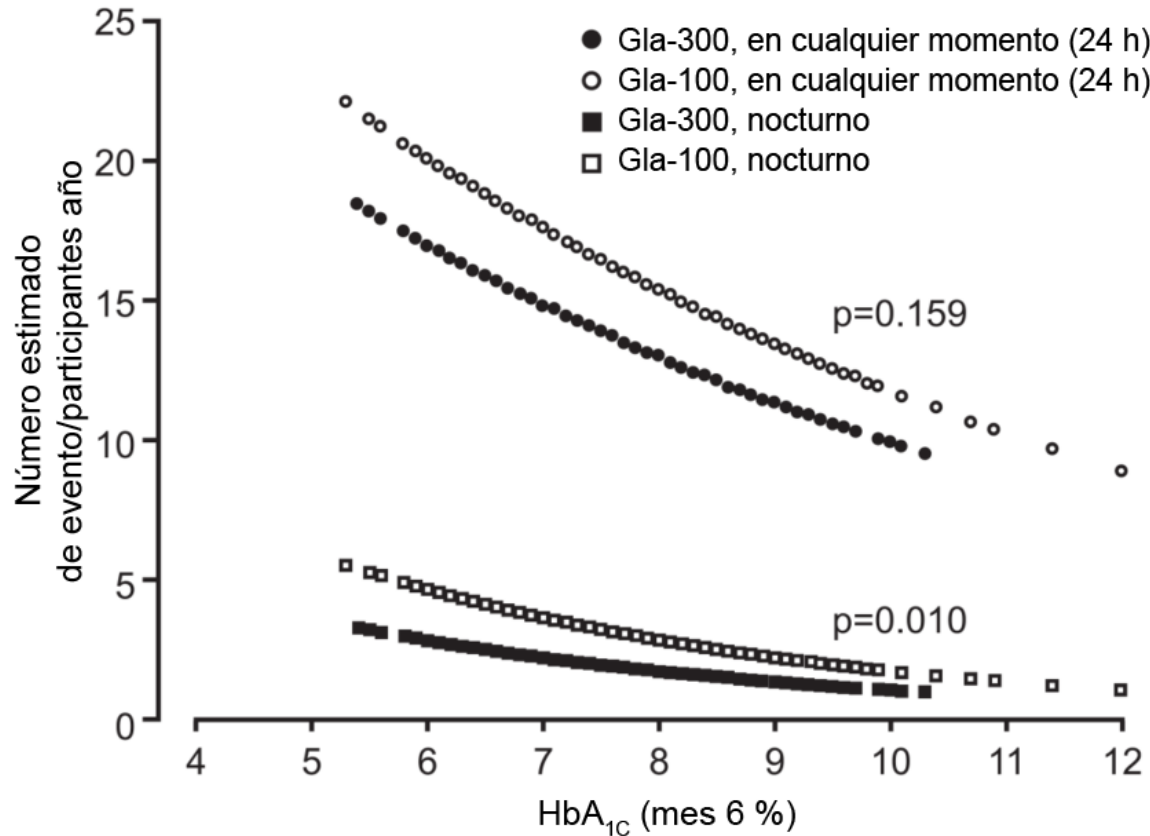
2

Hipoglucemias



Gla-300 redujo significativamente las hipoglucemias confirmadas y/o graves durante las 24 horas y por la noche

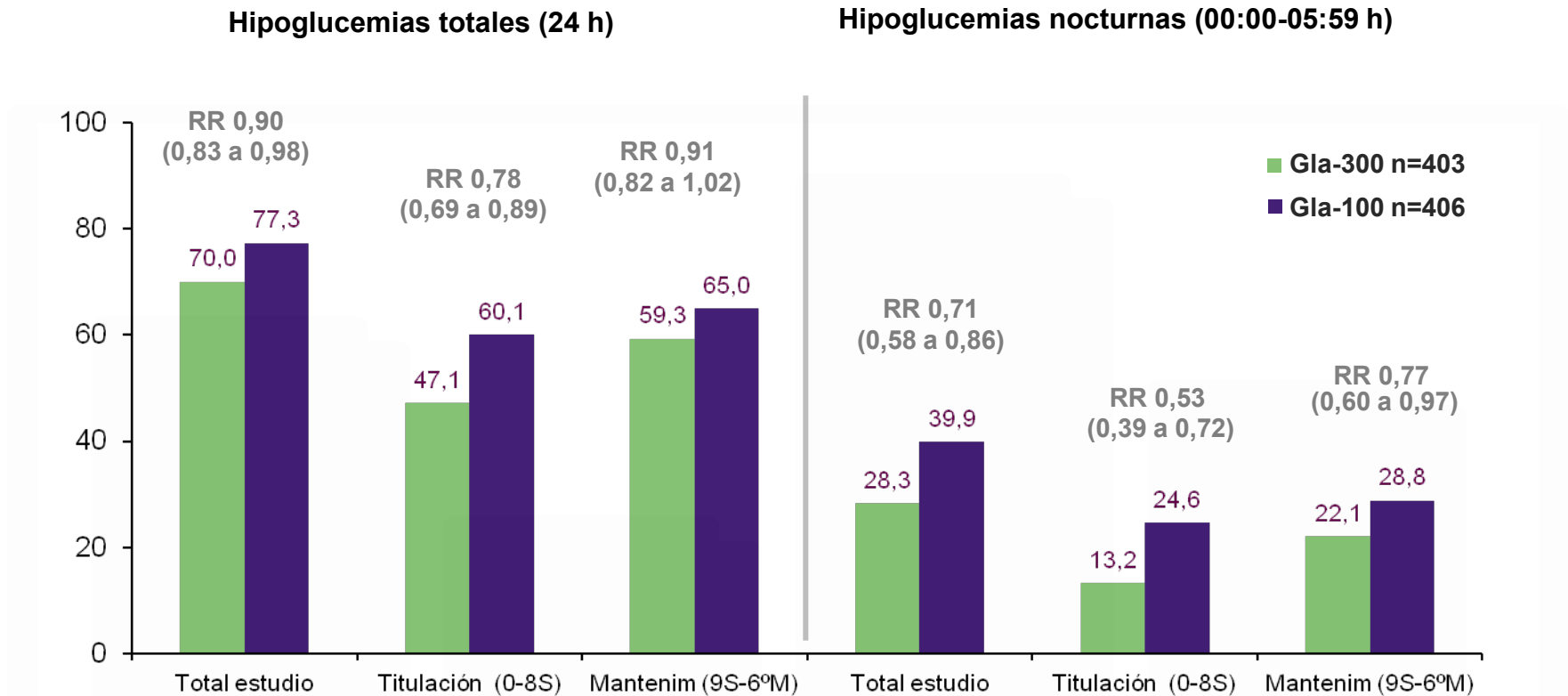
Tasas de hipoglucemia confirmada o severa en función de la HbA_{1c} alcanzada en el mes 6



Yki-Järvinen H et al. Diabetes Care. 2014;37:3235-43

Reducción significativa de los pacientes con hipoglucemias confirmadas y/o graves durante las 24 horas y por la noche (I)

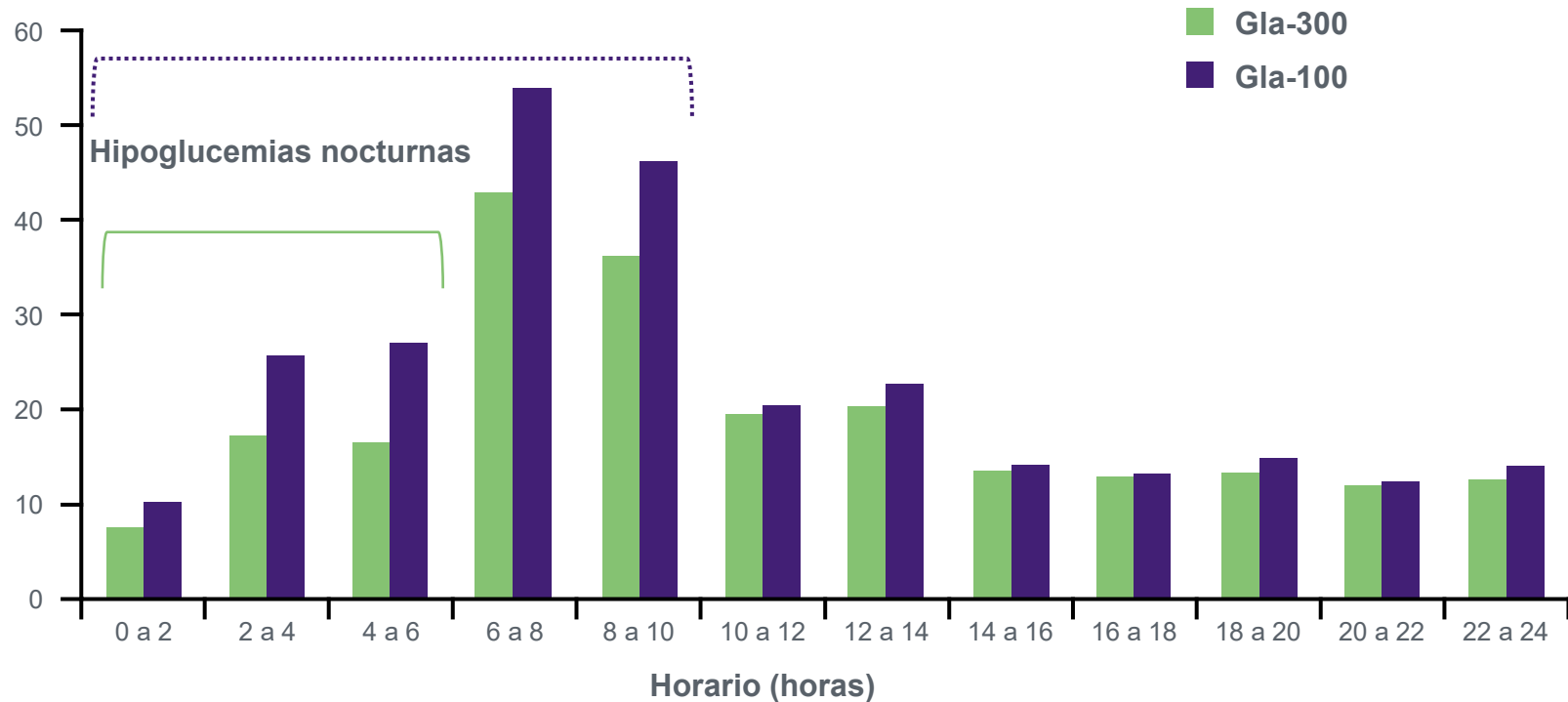
Pacientes con ≥ 1 confirmada 70 mg/dl o hipoglucemia grave, %



Yki-Järvinen H et al. Diabetes Care. 2014;37:3235-43

Reducción significativa de los pacientes con hipoglucemia confirmada y/o grave y durante las 24 horas y por la noche (II)

Pacientes con ≥ 1 confirmada 70 mg/dl o hipoglucemia grave, %



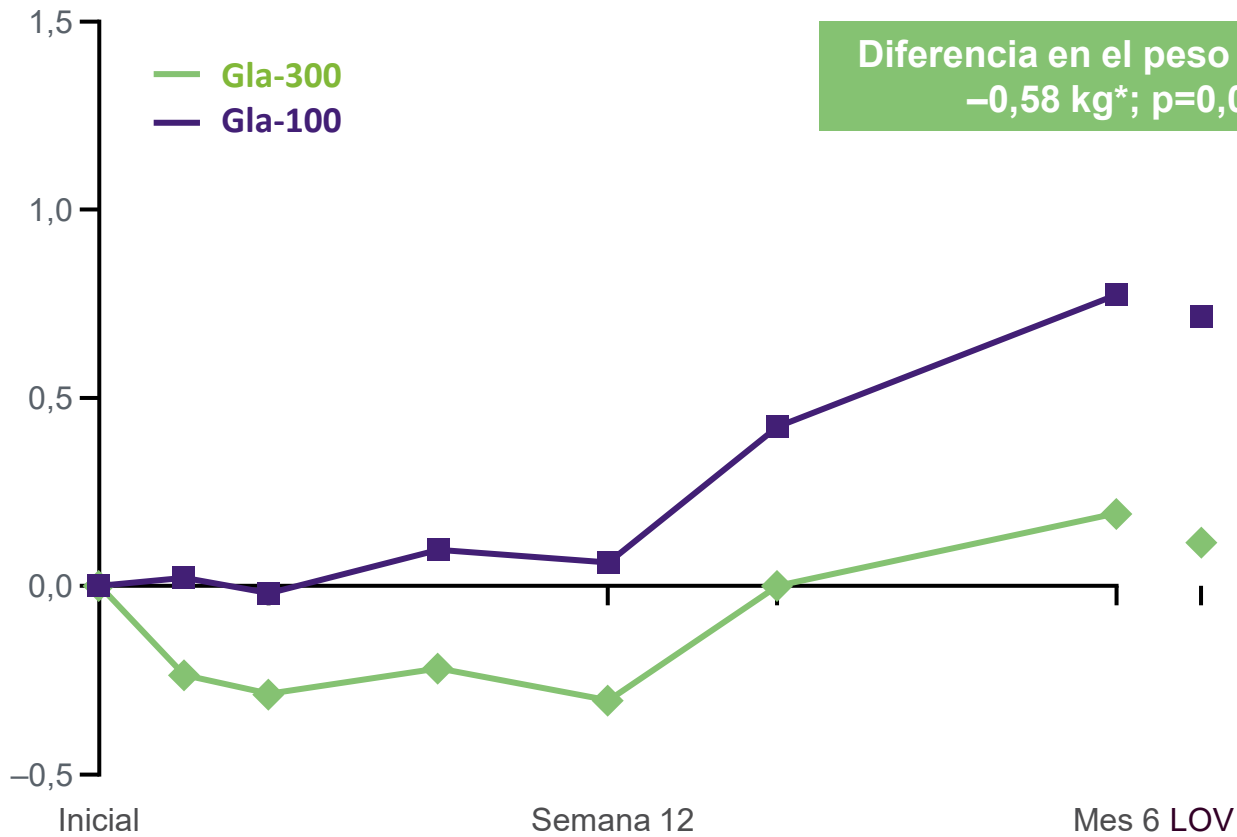
3

Peso



Menor ganancia de peso con Gla-300 vs. Gla-100

Cambio medio en el peso, kg



Perfil de efectos adversos similar

	Gla-300 n=403	Gla-100 n=406
Efectos adversos derivados del tratamiento, n (%)	237 (58,8)	206 (50,7)
Efectos adversos graves derivados del tratamiento , n (%)	15 (3,7)	15 (3,7)
Cualquier efecto adverso del tratamiento que requiere la suspensión, n (%)	6 (1,5)	4 (1,0)
Reacciones en el lugar de inyección, n (%)	4 (1,0)	12 (3,0)
Muertes, n (%)	2 (0,5)	1 (0,2)

Población de seguridad.

En el estudio EDITION 2, Glargina 300 ha demostrado:

- Mejora comparable del control glucémico
- Menor riesgo de hipoglucemias durante la noche y en cualquier momento del día.
- Menor aumento de peso
- Dosis más alta de insulina basal (10%)
- Perfil de seguridad y tolerabilidad comparable



sanofi

Estudio EDITION 3

Resultados en pacientes con DM2
en régimen de ADOs y de nueva insulinización

Objetivo: Evaluar Gla-300 vs. Gla-100 en diferentes poblaciones

DM2

Solo ADO

I. basal + I. prandial

- Estudio de 6 meses, multicéntrico, aleatorizado, abierto y paralelo, que compara la eficacia y seguridad de Glargina 300 y Glargina 100 en pacientes DM2 sin tratamiento previo con insulina, no controlados con agentes hipoglucemiantes no insulínicos, con un periodo de extensión de seguridad de 6 meses
- Paciente DM2 en régimen de insulina basal + ADO \pm GLP1

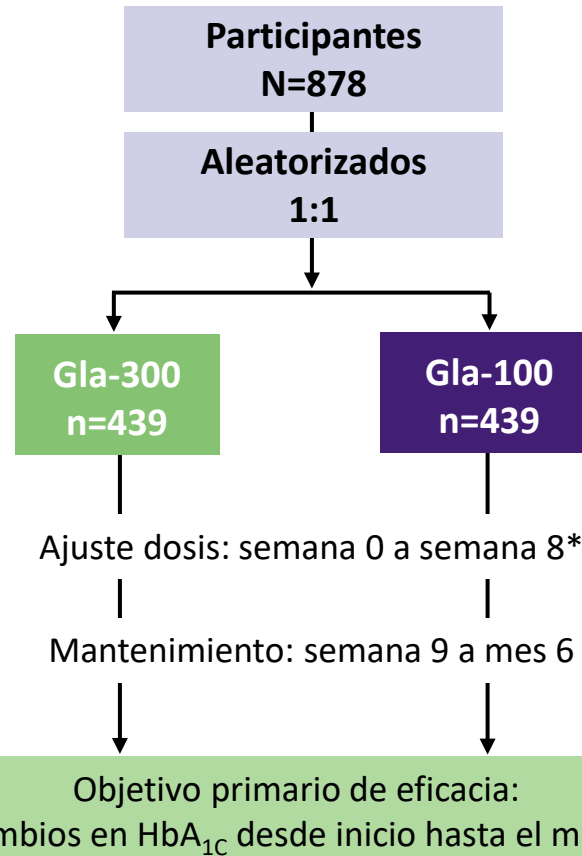
EDITION 3
N=878

BOT
Previamente solo
ADO (nueva
insulinización)

Diseño

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres
- Edad ≥ 18 años
- **DM2** (definición de la OMS)
- HbA_{1c} 7,0-11,0%
- Pacientes **DM2** no controlados con agentes hipoglucemiantes no insulínicos
- No tratados previamente con insulina (nueva insulinización)



Administración 1 vez al día de insulina ajustando la dosis hasta glucemia en ayunas a 80-100 mg/dl, añadida a agentes hipoglucemiantes no insulínicos, excepto: sulfonilureas, glinidas y agentes no aprobados en combinación con insulina, de acuerdo con las regulaciones locales o las guías

*La mayoría del ajuste de la dosis de insulina se realizó en las primeras 8 semanas.

Características iniciales similares

Características: media (DE) a menos que se indique lo contrario	Gla-300 n=439	Gla-100 n=439
Edad, años	58,2 (9,9)	57,2 (10,3)
Hombres, n (%)	253 (57,6)	254 (57,9)
Peso, kg	95,1 (23,3)	95,6 (22,6)
IMC, kg/m ²	32,8 (6,9)	33,2 (6,6)
Tasa filtrado glomerular (GFR) ≤ 60 ml/min/1,73 m ² , %	12,8	14,3
Duración DM, años	10,1 (6,5)	9,6 (6,2)
HbA _{1c} , %	8,5 (1,0)	8,6 (1,1)
Duración previa de la terapia no insulínica*, años	4,03 (4,50)	4,13 (4,29)
Metformina previa*, % (se mantiene)	90,6	92,0
Sulfonilureas previas*, % (retiradas)	59,1	58,6
Inhibidores DPP-4 previos*, % (se mantienen)	20,7	22,4

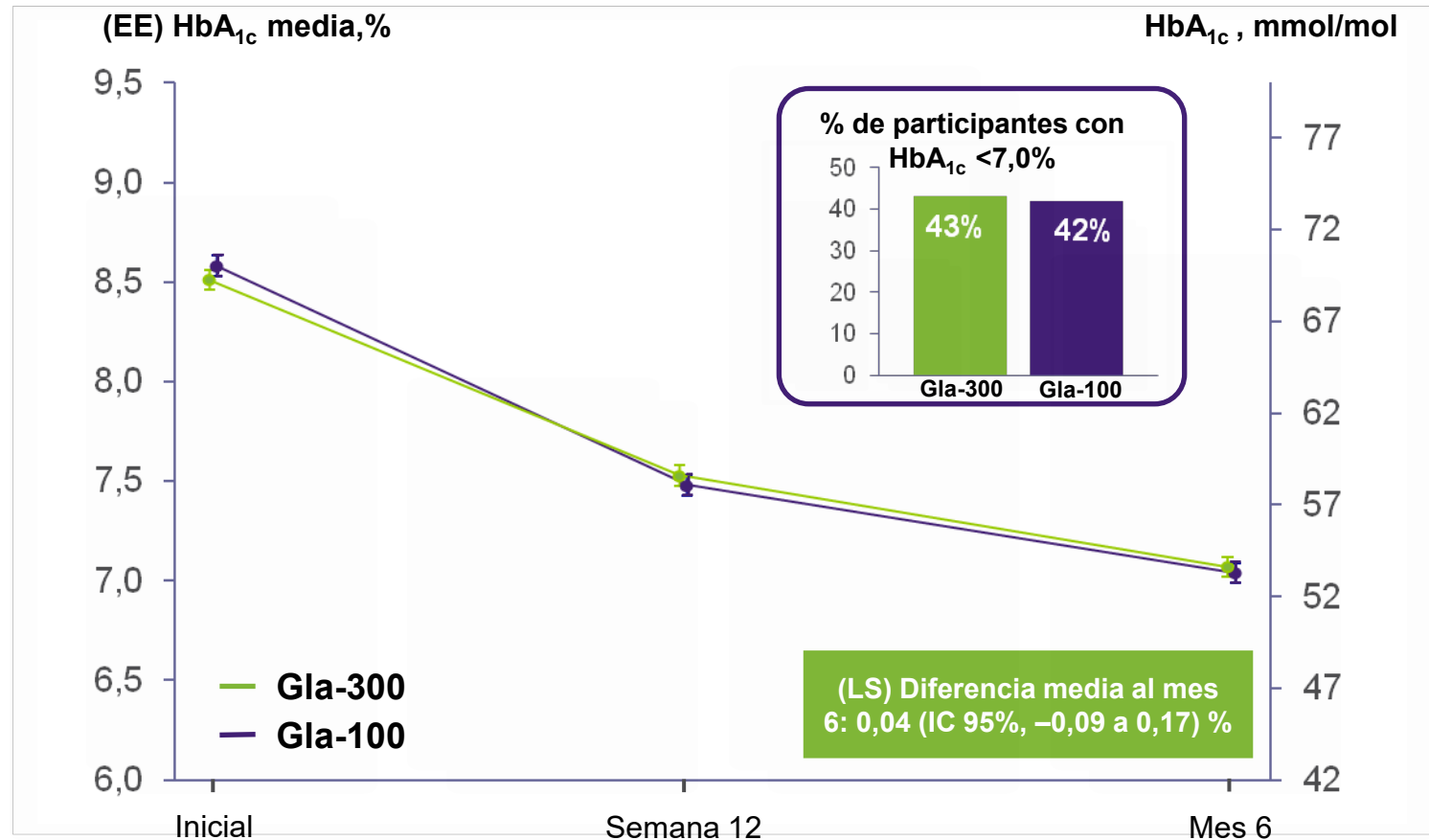
*Tomado dentro de los 3 meses anteriores a la aleatorización.
DPP-4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

1

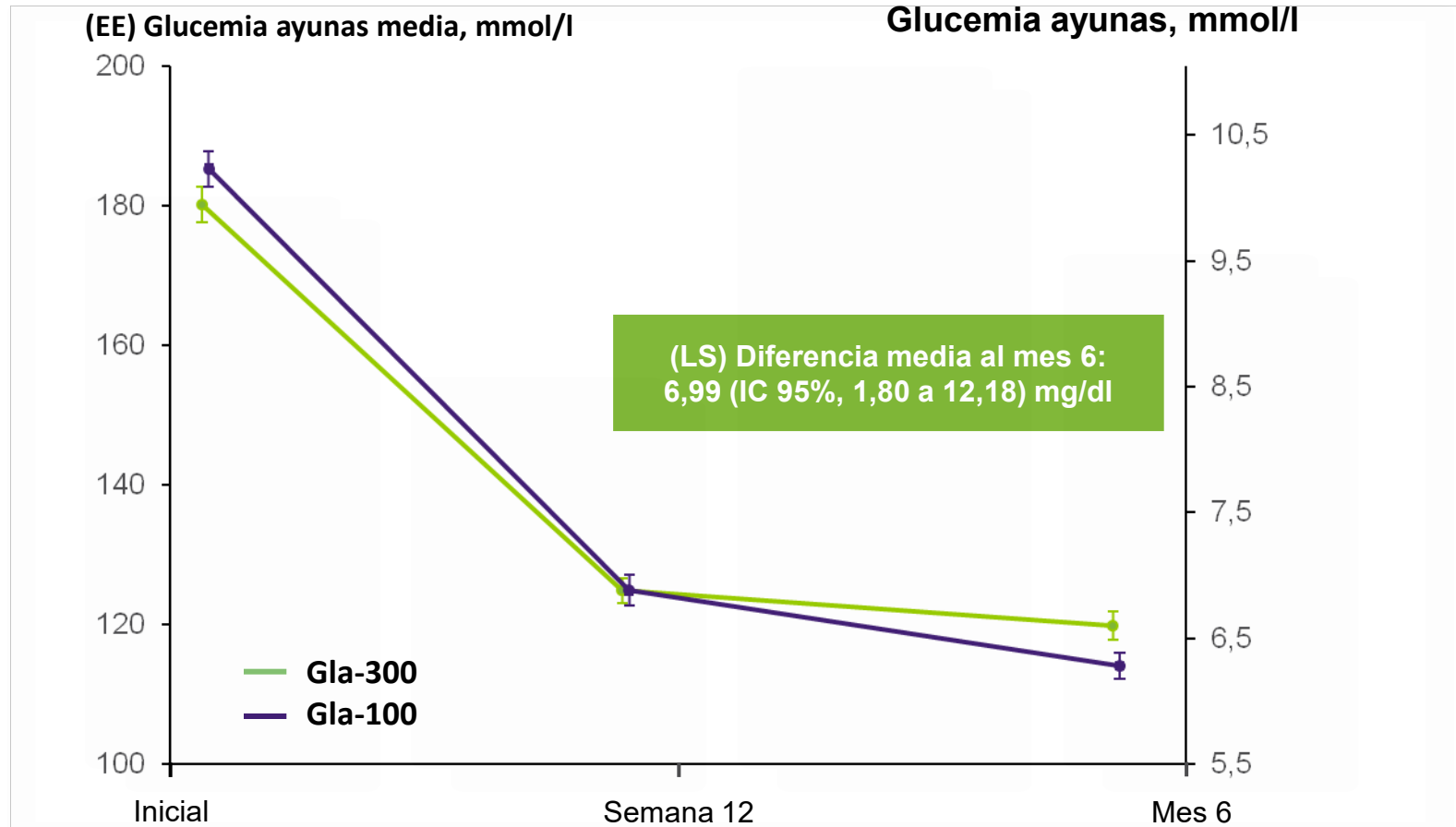
Eficacia



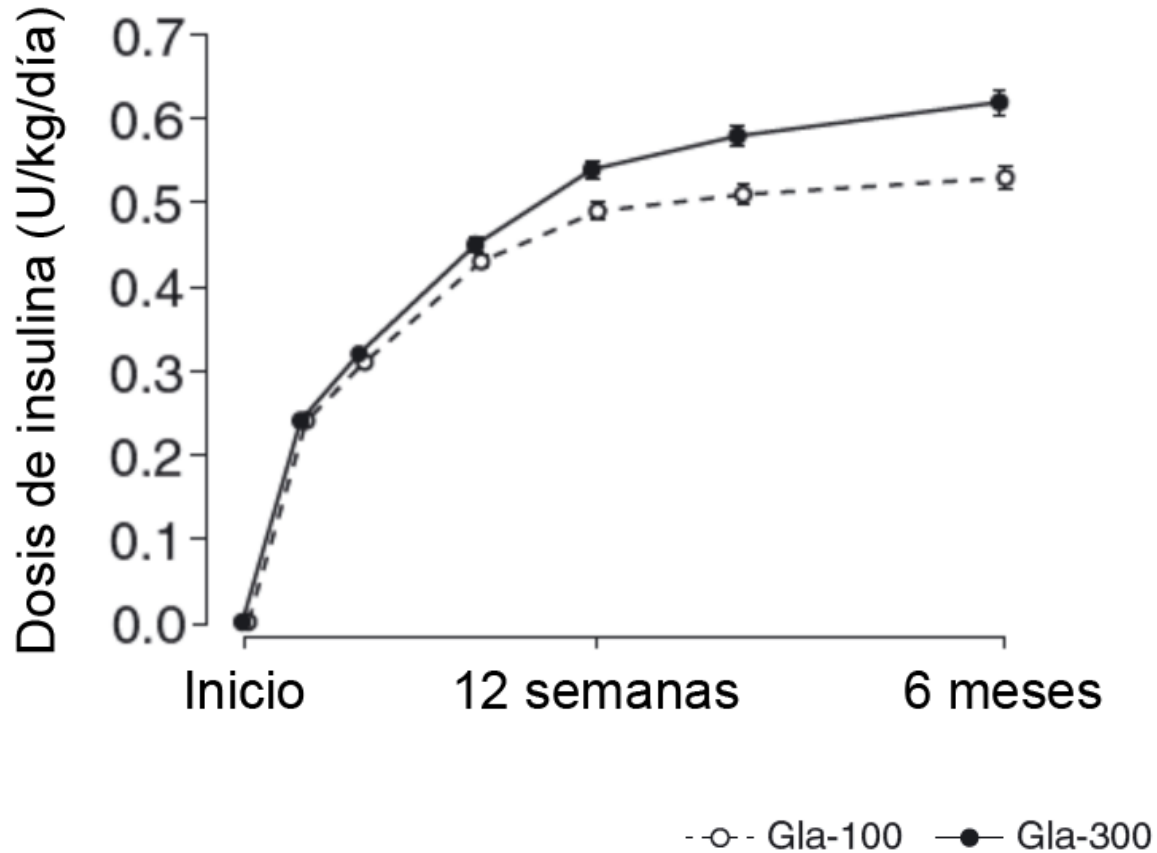
Gla-300 alcanza el objetivo primario de no inferioridad a Gla-100 en la reducción de HbA1C en el mes 6



Reducciones de la glucemia en ayunas similares para Gla-300 y Gla-100 al mes 6



Ligero incremento de la dosis diaria de insulina basal con Gla-300



La dosis de glargina Gla-300 fue un 17% más alta a los 6 meses del estudio

2

Hipoglucemias

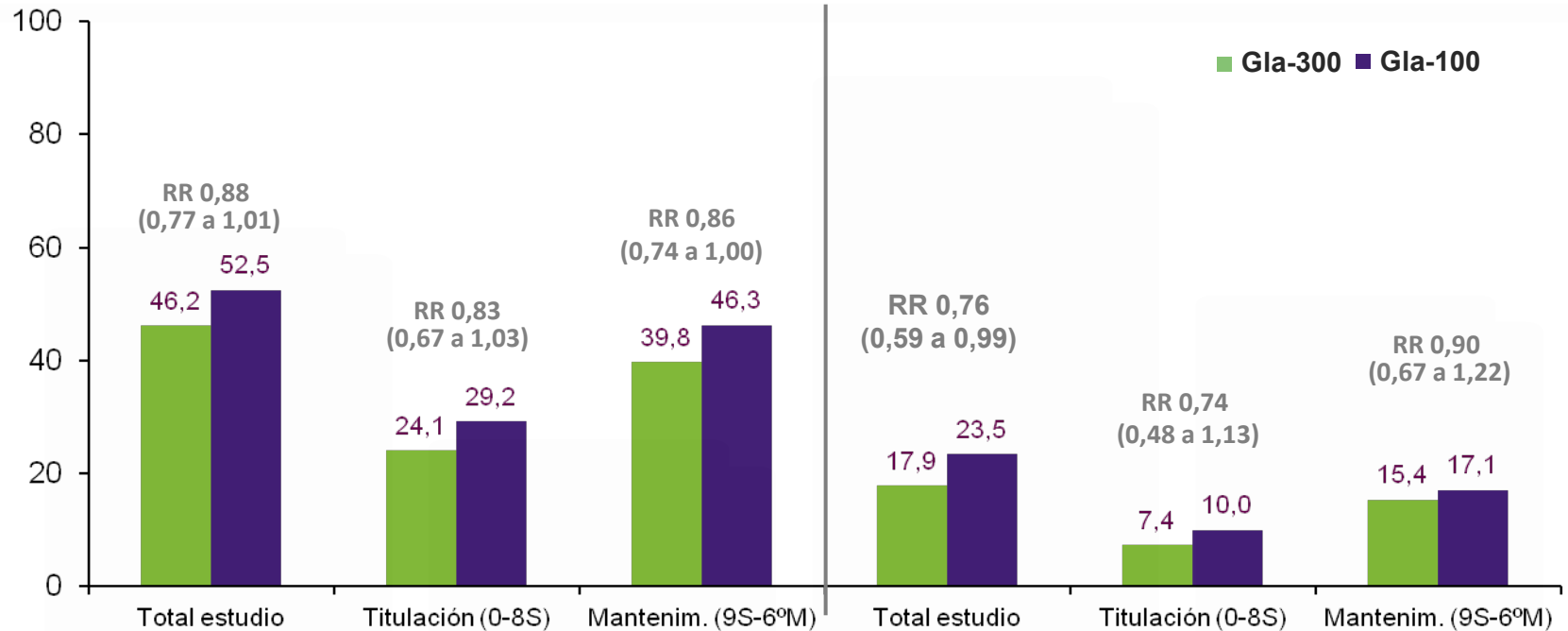


Reducción significativa de los pacientes con hipoglucemia nocturna confirmada y/o grave

Hipoglucemias totales (24 h)

Hipoglucemias nocturnas (00:00-05:59 h)

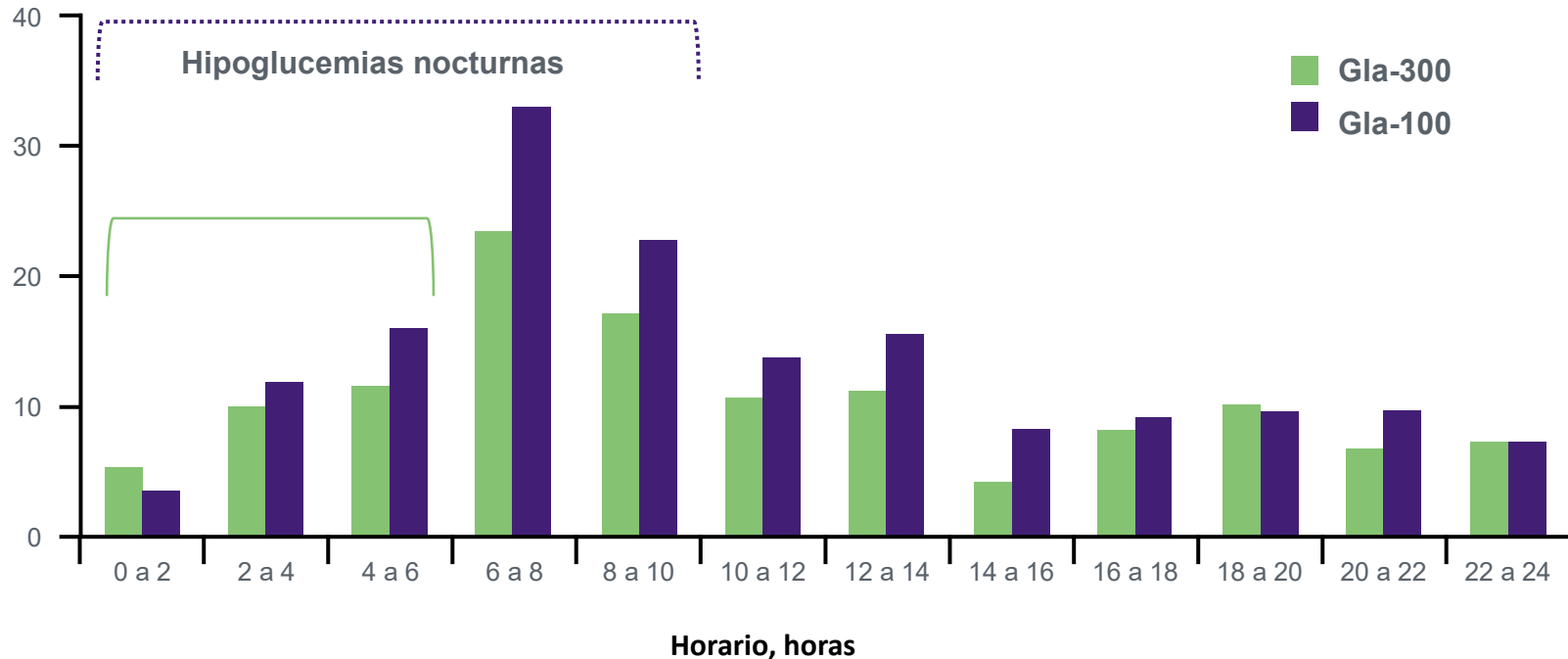
Participantes con ≥ 1 hipoglucemia confirmada (≤ 70 mg/dl) y/o grave, %



Bolli GB et al. Diabetes Obes Metab 2015; 17: 386–394

El beneficio de Gla-300 parece extenderse más allá del periodo nocturno predefinido

Pacientes con ≥ 1 hipoglucemia confirmada y ≤ 3 (70 mg/dl) o grave, %



Población de seguridad

Bolli GB et al. Diabetes Obes Metab 2015; 17: 386–394

3

Peso



Ganancia de peso con Gla-300 vs. Gla-100

Aumento de peso bajo con Glargina 300 (0.49 (95% CI 0.14 - 0.83) kg) y similar a Glargina 100 (0.71 (95% CI 0.36 - 1.06) kg; ns)

Perfil de efectos adversos similar

N (%)	Gla-300 n=435	Gla-100 n=438
Efectos adversos derivados del tratamiento, n (%)	247 (56,8)	245 (55,9)
Efectos adversos graves derivados del tratamiento, n (%)	24 (5,5)	26 (5,9)
Cualquier efecto adverso del tratamiento que requiere la suspensión, n (%)	5 (1,1)	5 (1,1)
Reacciones en el lugar de inyección, n (%)	17 (3,9)	21 (4,8)
Muertes, n (%)	1 (0,2)	0

En el estudio EDITION 3, Glargina 300 ha demostrado:

- Mejora comparable del control glucémico
- Menos pacientes con hipoglucemia nocturna confirmada o grave (-24% RR) durante los 6 meses del estudio
- Aumento de peso bajo con Glargina 300 (0.49 (95% CI 0.14 - 0.83) kg) y similar a Glargina 100 (0.71 (95% CI 0.36 - 1.06) kg; ns).
- Dosis más alta de insulina basal a los 6 meses (17%)
- Perfil de seguridad y tolerabilidad comparable



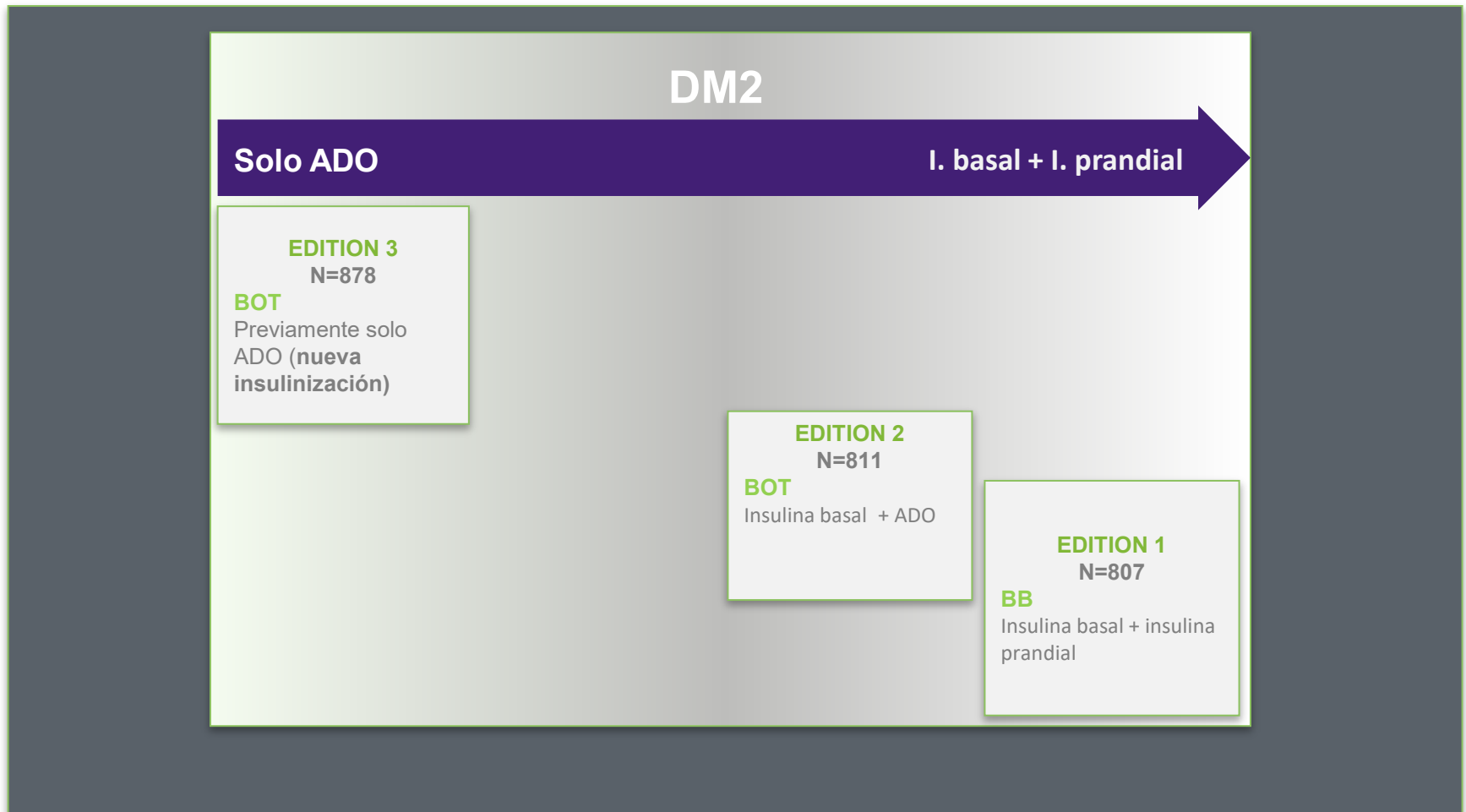
sanofi

Metaanálisis de los estudios EDITION 1, 2 y 3

Control glucémico e hipoglucemias con la nueva insulina Gla-300 vs Gla-100 en pacientes con DM2

Programa EDITION

Metaanálisis en DM2



Ritzel R, et al. Diabetes Obes Metab. 2015 Sep;17(9):859-67

Resumen de los ensayos del metaanálisis

	EDITION 1		EDITION 2		EDITION 3		METAANÁLISIS	
Número de participantes* Gla-300/Gla-100	404/403		404/407		439/439		1247/1249	
Tratamiento hipoglucemiante en la selección	Insulina basal + insulina prancial + ADO		Insulina basal + ADO [†]		Nunca tratado con insulina + ADO [‡]		NA	
Criterios de inclusión Dosis de insulina HbA _{1c} Edad	≥ 42 U ≥7,0 %, ≤10,0 % ≥ 18 años de edad		≥ 42 U ≥7,0 %, ≤10,0 % ≥ 18 años de edad		≥7,0 %, ≤11,0 % ≥ 18 años de edad		NA	
Media de características basales*	Gla-300	Gla-100	Gla-300	Gla-100	Gla-300	Gla-100	Gla-300	Gla-100
IMC, kg/m ²	36,6	36,6	34,8	34,8	32,8	33,2	34,7	34,8
Edad, años	60,1	59,8	57,9	58,5	58,2	57,2	58,7	58,5
Duración de la diabetes, años	15,6	16,1	12,7	12,5	10,1	9,6	12,7	12,6
HbA _{1c} , %	8,15	8,16	8,26	8,22	8,51	8,57	8,31	8,32

- Estudios de fase 3a multicéntricos, aleatorizados, abiertos y de dos grupos paralelos: fase de selección de 2 semanas; periodo de tratamiento de 6 meses; y extensión de seguridad de 6 meses.
- Los participantes se aleatorizaron (1:1) para recibir Gla-300 o Gla-100 ajustada con un objetivo de GPAM en ayunas de 80 a 100 mg/dl

*Poblaciones aleatorizadas; [†]Prohibido el uso de sulfonilureas en los 2 meses previos a la selección y durante el estudio; [‡]Las sulfonilureas, glinidas y demás ADO de uso no aprobado con la insulina se retiraron en el momento basal.

IMC: índice de masa corporal; NA: no aplicable; ADO: antidiabético oral; GPAM: glucosa plasmática automedida.

Ritzel R, et al. Diabetes Obes Metab. 2015 Sep;17(9):859-67

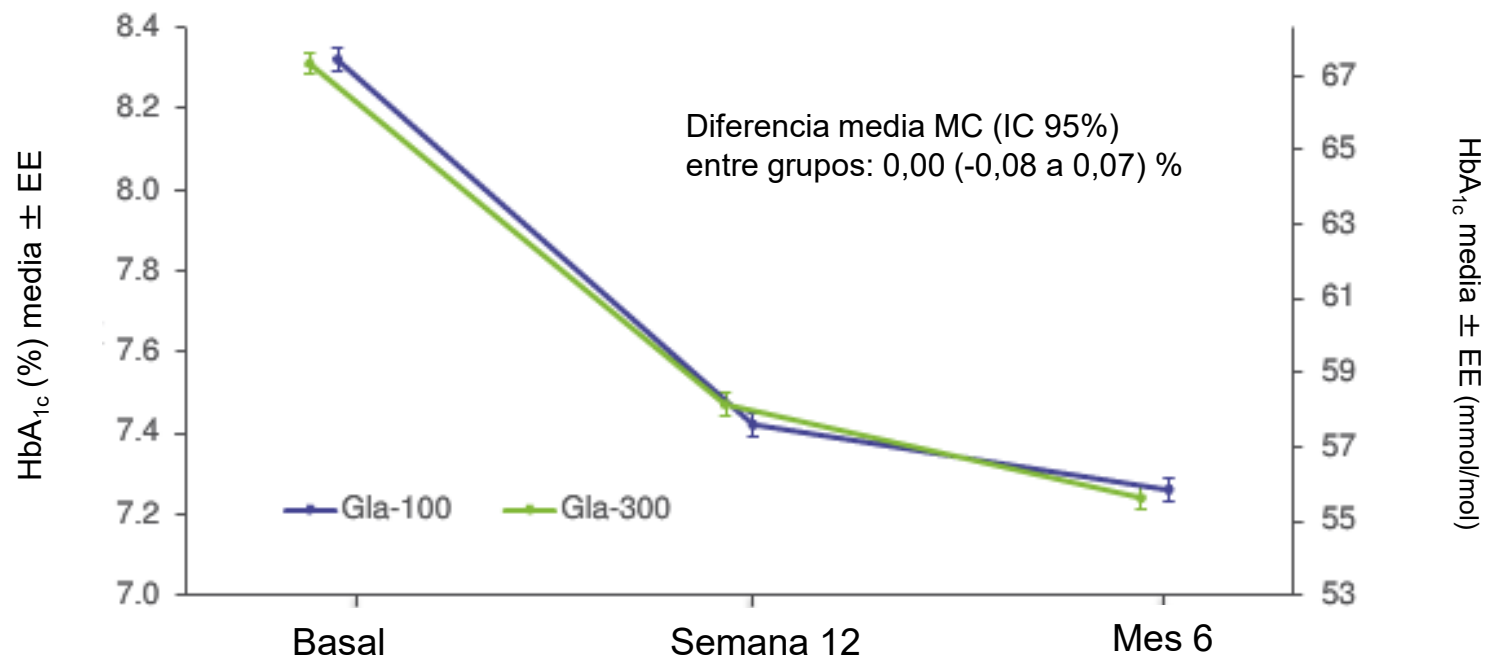
1

Eficacia



Análisis agrupado EDITION 1, 2 y 3 en DM2

Reducción similar de HbA_{1c} y glucemia en ayunas



- Reducción similar de la glucemia en ayunas en ambos grupos: reducción media -36,8 (EE 1,2) mg/dl con Glargina 300 y -40,6 (EE 1,2) mg/dl con Glargina 100.
- Aumento de la dosis de insulina basal en ambos grupos: dosis media final 0,85 (DE 0,36) U/kg/día con Glargina 300 y 0,76 (DE 0,32) con Glargina 100. Un 12% más de dosis al final del estudio con Glargina 300

MC: mínimos cuadrados; IC: intervalo de confianza; EE: error estándar; DE: desviación estándar.

Ritzel R, et al. Diabetes Obes Metab. 2015 Sep;17(9):859-67

2

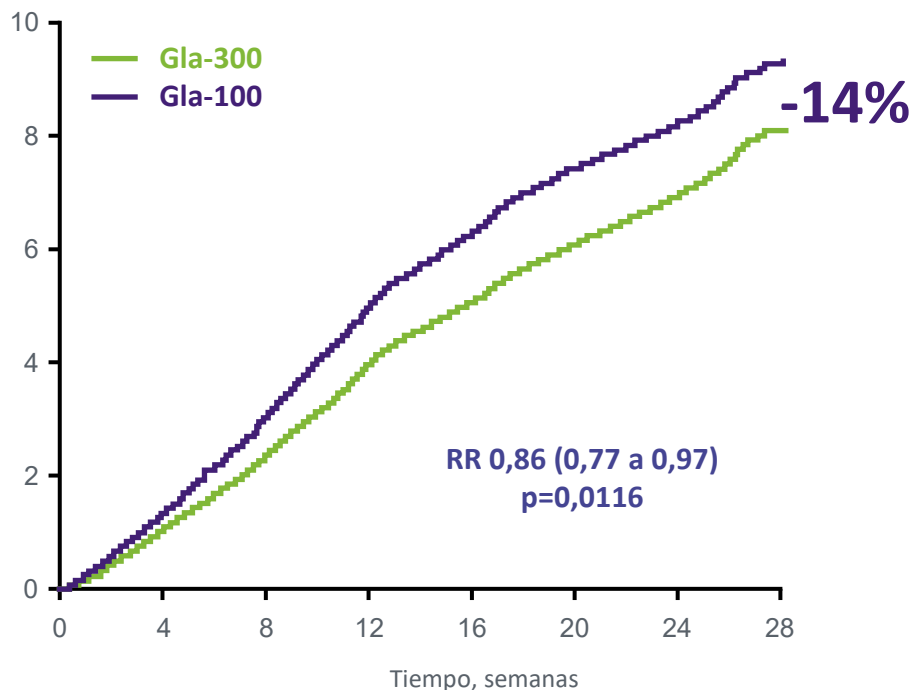
Hipoglucemias



Menos hipoglucemias confirmadas o graves con Gla-300 durante todo el día (24 h) y por la noche en DM2

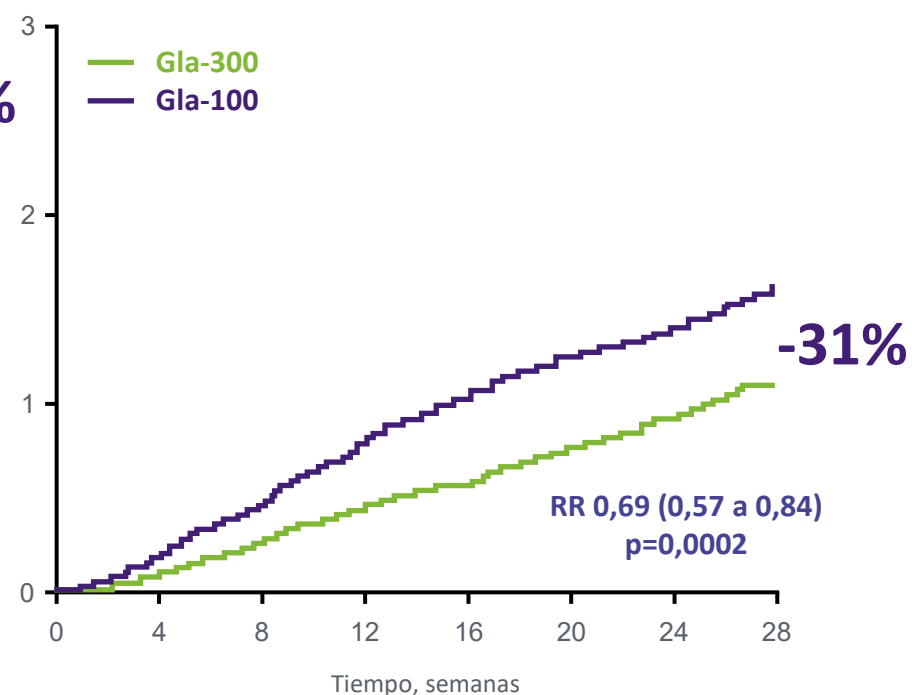
Hipoglucemia a cualquier hora (24 h)

Número medio acumulado de eventos confirmados* y/o graves por participante



Hipoglucemia nocturna (00:00-05:59 h)

Número medio acumulado de eventos confirmados* y/o graves por participante



*Eventos confirmados: glucosa en plasma ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l). RR: rate ratio.

Ritzel R, et al. Diabetes Obes Metab. 2015 Sep;17(9):859-67

En el metaanálisis de los estudios EDITION 1, 2 y 3, Glargina 300 ha demostrado:

- Mejora comparable del control glucémico
- Menos hipoglucemias confirmadas o severas durante todo el día (24 h) (-14%) y por la noche (-31%)
- Menos pacientes con hipoglucemia confirmada o grave durante todo el día y por la noche
- El aumento de peso fue bajo (<1 kg), con menor aumento con Glargina 300 (-0,28 kg, p=0,039)
- La dosis de insulina basal aumentó con las 2 insulinas, con una dosis un 12% más alta con Glargina 300
- Perfil de seguridad y tolerabilidad comparable

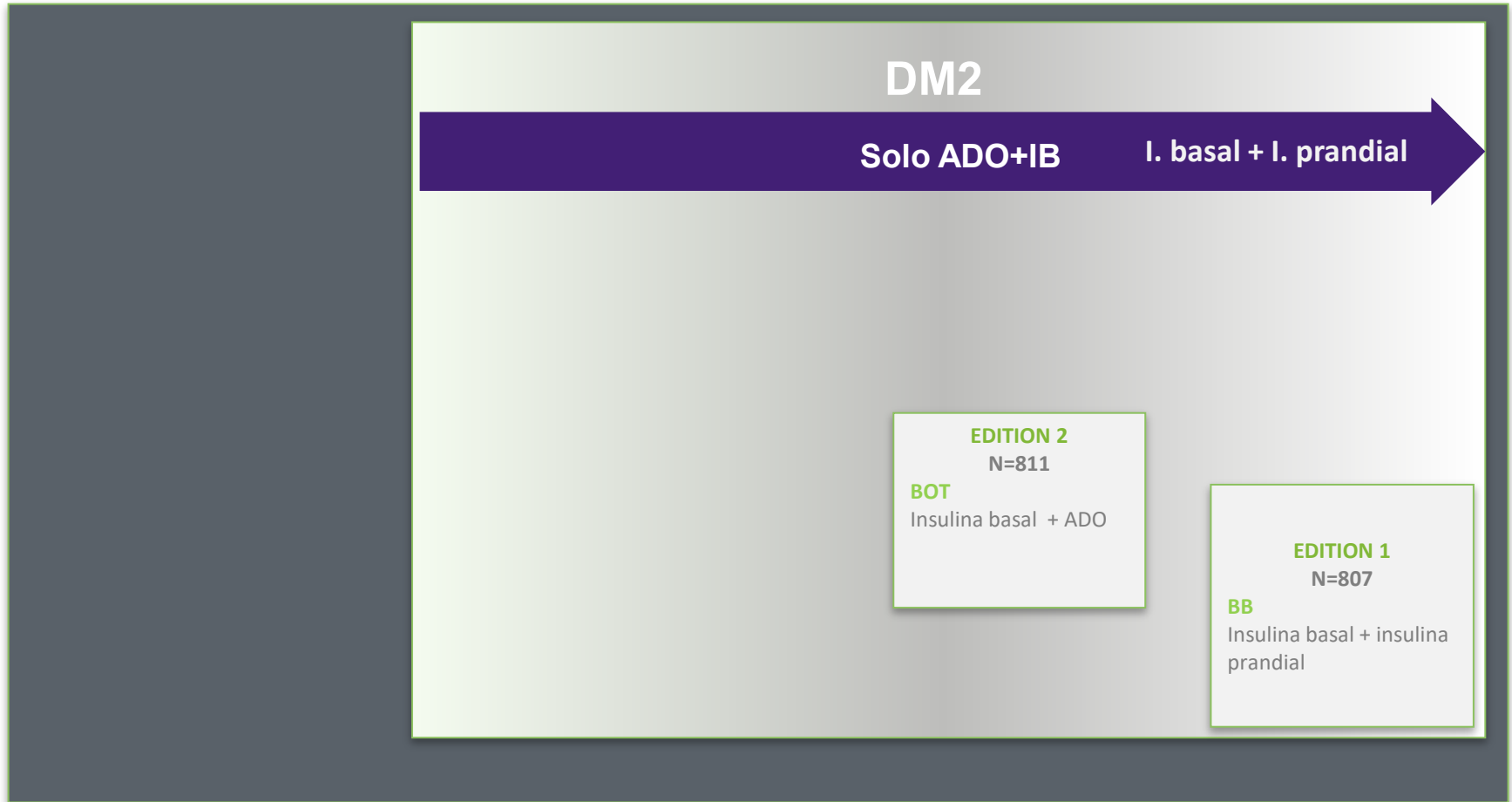


sanofi

Subestudios de EDITION 1 y 2

Dosificación flexible vs fija

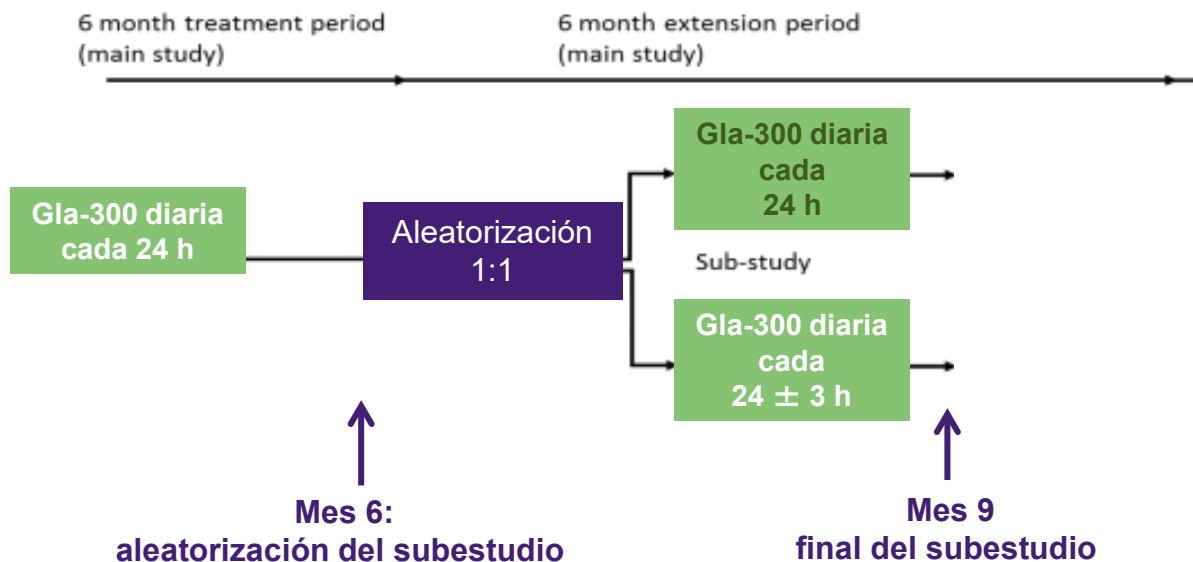
Objetivo: Evaluar Gla-300 vs. Gla-100 en diferentes poblaciones



Riddle MC, et al. Diabetes Technol Ther. 2016 Apr;18(4):252-7. doi: 10.1089/dia.2015.0290

EDITION 1 y 2 subestudios: Dosificación flexible vs. fija

- ▶ Pacientes que completaron los 6 meses de tratamiento con Gla-300 en EDITION 1 o en EDITION 2 fueron aleatorizados nuevamente al mes 6 para continuar con un régimen de dosificación fija o cambiar a un régimen con intervalos de dosificación flexible:
 - Grupo de dosificación fija: Glargina 300 a la misma hora cada tarde/noche
 - Grupo dosificación flexible: Glargina 300 se administra dentro de una ventana de ± 3 h respecto a la administración habitual (24 ± 3 h) al menos 2 días a la semana.



Características basales similares

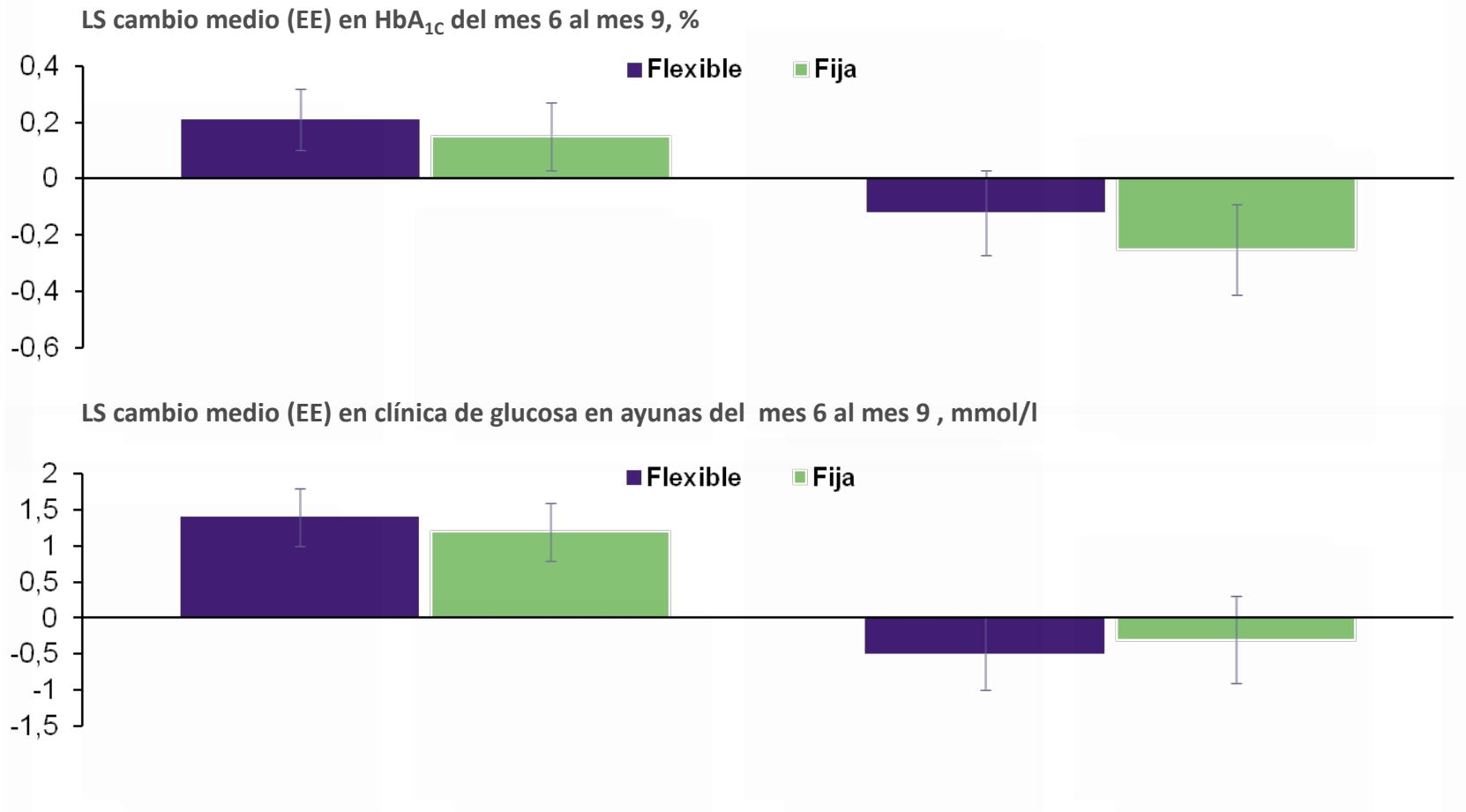
Características	EDITION 1		EDITION 2	
	Dosificación flexible	Dosificación fija	Dosificación flexible	Dosificación fija
N	56	53	45	44
Edad media, años (DE)	61,0 (7,4)	59,1 (9,6)	58,4 (8,2)	57,2 (10,0)
Hombres, n (%)	24 (42,9)	25 (47,2)	22 (48,9)	22 (50,0)
HbA _{1C} media, % (DE)	7,21 (0,91)	7,17 (0,89)	7,41 (0,96)	7,47 (1,05)

Riddle MC, et al. Diabetes Technol Ther. 2016 Apr;18(4):252-7. doi: 10.1089/dia.2015.0290

Control glucémico similar con intervalos fijos de administración (24 h) vs. intervalos flexibles (24 ± 3 h)

EDITION 1

EDITION 2



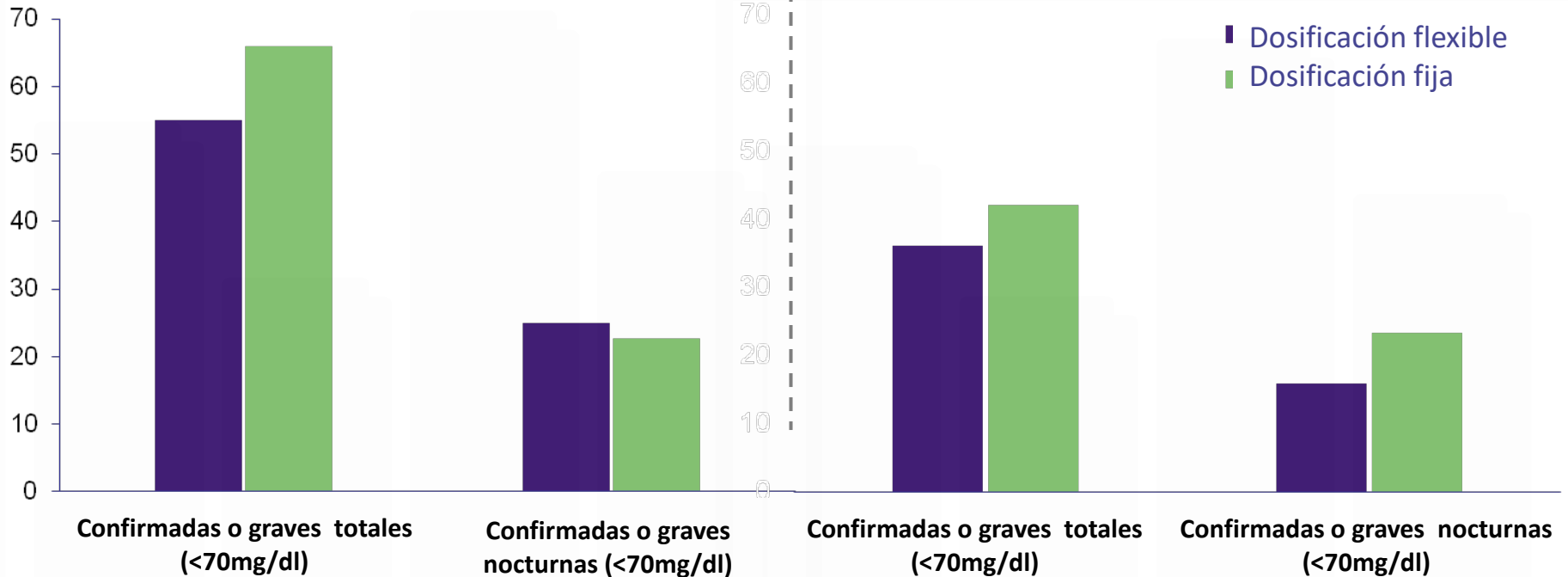
Riddle MC, et al. Diabetes Technol Ther. 2016 Apr;18(4):252-7. doi: 10.1089/dia.2015.0290

Hipoglucemias similares

Porcentaje de pacientes que ha experimentado ≥ 1 evento, %

EDITION 1

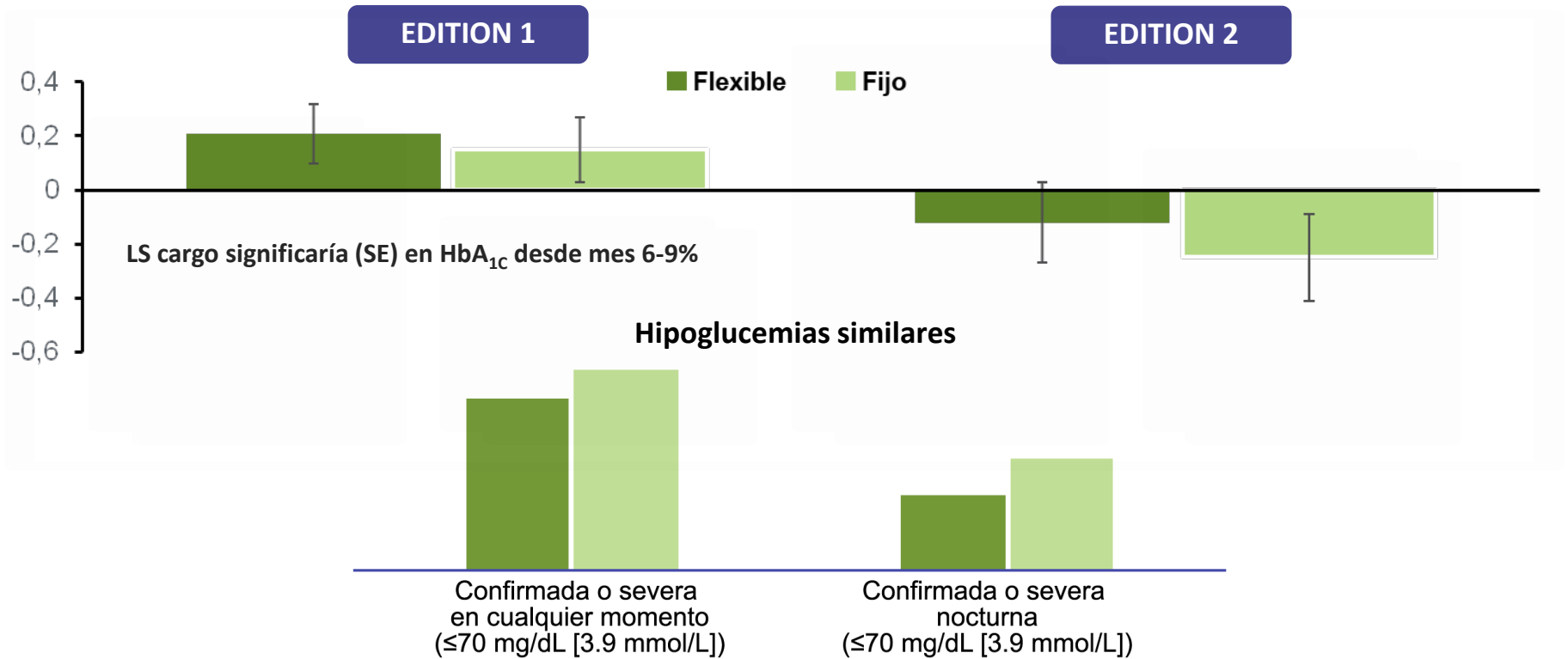
EDITION 2



Riddle MC, et al. Diabetes Technol Ther. 2016 Apr;18(4):252-7. doi: 10.1089/dia.2015.0290

Dosificación flexible vs. fija: subestudios de EDITION 1 y 2

Control glucémico similar con intervalos fijos de administración (24 h)
vs. intervalos flexibles (24 ± 3 h)



Riddle MC, et al. Diabetes Technol Ther. 2016 Apr;18(4):252-7. doi: 10.1089/dia.2015.0290

Dosificación flexible vs. fija: subestudios de EDITION 1 y 2

- No hubo diferencia en el control glucémico o la frecuencia de hipoglucemias entre los regímenes de dosis flexible y dosis fija
- Los acontecimientos adversos con Glargina 300 fueron similares a Glargina 100 cuando los pacientes pudieron modificar su horario de administración en ± 3 horas

Gla-300 proporciona flexibilidad para adaptar ocasionalmente el horario de inyecciones de insulina para los patrones cambiantes de estilo de vida diario



sanofi

Ficha Técnica de Toujeo® 300 unidades/ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Toujeo 300 unidades/ml SoloStar, solución inyectable en pluma precargada. Toujeo 300 unidades/ml DoubleStar, solución inyectable en pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ml contiene 300 unidades de insulina glargina* (equivalente a 10,91 mg). Pluma SoloStar. Cada pluma contiene 1,5 ml de solución inyectable, equivalentes a 450 unidades. Pluma DoubleStar. Cada pluma contiene 3 ml de solución inyectable, equivalentes a 900 unidades.

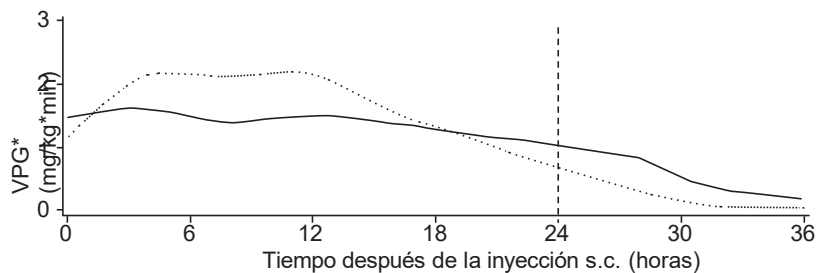
*La insulina glargina se obtiene por tecnología de ADN recombinante de *Escherichia coli*. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable (inyección). Solución incolora y transparente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 6 años. **4.2 Posología y forma de administración. Posología.** Toujeo es una insulina basal para administrar una vez al día, a cualquier hora del día, preferiblemente a la misma hora todos los días. La pauta posológica (dosis y horario) de Toujeo se debe ajustar en función de la respuesta individual. En diabetes mellitus tipo 1, Toujeo se debe combinar con insulinas de acción corta / rápida para cubrir las necesidades de insulina en la comida. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Toujeo también se puede administrar junto con otros medicamentos antihiperoglucemiantes. La potencia de este medicamento se establece en unidades. Estas unidades son exclusivas de Toujeo y no son las mismas que las UI o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina (ver sección 5.1). Flexibilidad en cuanto a la hora de la administración. Cuando sea necesario, los pacientes pueden usar Toujeo hasta 3 horas antes o después de su hora de administración habitual (ver sección 5.1). En caso de omisión de una dosis, se debe advertir a los pacientes que comprueben su nivel de glucosa en sangre y que seguidamente retomen su esquema habitual de dosis una vez al día. Es necesario informar a los pacientes de que no deben inyectarse una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Inicio. *Para pacientes con diabetes mellitus tipo 1.* Toujeo debe administrarse una vez al día con insulina prandial y serán necesarios ajustes individualizados de la dosis. *Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2.* La dosis inicial diaria recomendada es de 0,2 unidades/kg seguida de ajustes individualizados de la dosis. Cambio entre insulina glargina 100 unidades/ml y Toujeo. Insulina glargina 100 unidades/ml y Toujeo no son bioequivalentes y no son directamente intercambiables. • Cuando se cambia de insulina glargina 100 unidades/ml a Toujeo, el cambio puede hacerse unidad a unidad pero pueden ser necesarias dosis más altas de Toujeo (aproximadamente 10-18%) para conseguir niveles adecuados de glucosa plasmáticos. • Cuando se cambia de Toujeo a insulina glargina 100 unidades/ml, la dosis debe reducirse (aproximadamente un 20%) para reducir el riesgo de hipoglucemia. Se recomienda llevar a cabo un control metabólico exhaustivo durante el cambio y durante las primeras semanas posteriores. Cambio de otras insulinas basales a Toujeo. Al cambiar de una pauta de tratamiento con una insulina de acción intermedia o prolongada a otra pauta con Toujeo, puede ser necesario cambiar la dosis de insulina basal y ajustar el tratamiento antihiperoglucémico concomitante (la dosis y hora de administración de las insulinas regulares o análogos de insulina de acción rápida adicionales, o la dosis de medicamentos antihiperoglucémicos no insulínicos). • Se puede cambiar de insulina basal una vez al día a Toujeo una vez al día de unidad en unidad en función de la dosis de insulina basal previa. • Al cambiar de insulina basal dos veces al día a Toujeo una vez al día, la dosis inicial recomendada de Toujeo es el 80% de la dosis total diaria de insulina basal que se ha interrumpido. Los pacientes que necesitan dosis altas de insulina debido a anticuerpos antiinsulina humana pueden experimentar una respuesta mejorada a la insulina con Toujeo. Se recomienda llevar a cabo un control metabólico exhaustivo durante el cambio y durante las primeras semanas posteriores. Si se detecta un control metabólico mejorado y, como consecuencia, la sensibilidad a la insulina aumenta, puede resultar necesario realizar un ajuste adicional en la dosis. También se puede necesitar un ajuste de la dosis, por ejemplo, si el peso corporal o el estilo de vida del paciente cambian, si hay una modificación en la hora de administración de la dosis de insulina o si aparecen otras circunstancias que puedan aumentar la susceptibilidad a hipoglucemias o hiperoglucemias (ver sección 4.4). Cambio de Toujeo a otras insulinas basales. Se recomienda la supervisión médica con un control metabólico exhaustivo durante el cambio y durante las primeras semanas posteriores. Consulte la ficha técnica del medicamento que haya empezado a utilizar el paciente. Poblaciones especiales. Toujeo puede utilizarse en pacientes de edad avanzada, y niños y adolescentes a partir de los 6 años. *Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).* En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede producir una disminución constante de las necesidades de insulina (ver sección 4.8 y 5.1). *Insuficiencia renal.* En pacientes con insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución del metabolismo de la insulina (ver sección 4.8). *Insuficiencia hepática.* En pacientes con insuficiencia hepática, las necesidades de insulina se pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y la disminución del metabolismo de la insulina. *Población pediátrica.* Toujeo se puede utilizar en adolescentes y niños a partir de los 6 años de acuerdo a los mismos principios que para pacientes adultos (ver secciones 5.1 y 5.2). Al cambiar de insulina basal a Toujeo, la reducción de la dosis de insulina basal y en bolo se debe considerar de forma individual, para minimizar el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Toujeo en niños menores de 6 años. No se dispone de datos. Forma de administración. Toujeo sólo se administra por vía subcutánea. Toujeo se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal, el deltoide o el muslo. Los sitios de inyección se deben rotar dentro de un área de inyección, de una inyección a la siguiente para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (ver secciones 4.4 y 4.8). Toujeo no se debe administrar por vía intravenosa. La prolongada duración de la acción de Toujeo depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea habitual puede provocar una hipoglucemia grave. Toujeo no se debe utilizar con bombas de infusión de insulina. Toujeo está disponible en dos plumas precargadas. La ventana de dosis muestra el número de unidades de Toujeo que se van a inyectar. Las plumas precargadas Toujeo SoloStar y Toujeo DoubleStar han sido específicamente diseñadas para Toujeo y no es necesario un reajuste de dosis para cada pluma. Antes de utilizar Toujeo SoloStar pluma precargada o Toujeo DoubleStar pluma precargada, se debe leer cuidadosamente las instrucciones de uso incluidas en el prospecto (ver sección 6.6). Con Toujeo SoloStar pluma precargada, se puede inyectar una dosis de 1-80 unidades por inyección única, en pasos de 1 unidad. Con Toujeo DoubleStar pluma precargada, se puede inyectar una dosis de 2-160 unidades por inyección única, en pasos de 2 unidades. Cuando se cambia de Toujeo SoloStar a Toujeo DoubleStar, si la dosis anterior del paciente era un número impar (e.j. 23 unidades), la dosis se debe aumentar o disminuir una 1 unidad (e.j. 24 o 22 unidades). Se recomienda Toujeo DoubleStar pluma precargada para pacientes que necesitan al menos 20 unidades por día (ver sección 6.6). Toujeo no se debe extraer del cartucho de la pluma precargada Toujeo SoloStar o de la pluma precargada Toujeo DoubleStar a una jeringa ya que se puede producir una sobredosis grave (ver las secciones 4.4, 4.9 y 6.6). Antes de cada inyección se debe insertar una aguja estéril nueva. La reutilización de las agujas incrementa el riesgo de bloqueo de las mismas, lo que puede ocasionar infradosificación o sobredosisificación (ver las secciones 4.4 y 6.6). Para prevenir la posible transmisión de enfermedades, las plumas de insulina nunca se deben utilizar por más de una persona, ni siquiera si se cambia

la aguja (ver sección 6.6). **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Trazabilidad.** Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. Toujeo no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. En cambio, se recomienda en estos casos el uso de insulina regular administrada por vía intravenosa. Si el control de la glucemia es insuficiente o si el paciente muestra tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, antes de considerar el ajuste de la dosis de insulina se debe evaluar la adherencia del paciente a la posología del tratamiento prescrito, los puntos de inyección y si la técnica de inyección es adecuada, junto con el resto de factores relevantes. Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas. **Hipoglucemia.** El momento de aparición de la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas empleadas y puede, por tanto, cambiar cuando se modifica el régimen de tratamiento. Hay que tener especial cuidado, y es recomendable una monitorización de la glucemia más continua, en pacientes en los cuales los episodios hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con fotocoagulación (riesgo de amaurosis transitoria subsiguiente a la hipoglucemia). Los pacientes deben conocer las circunstancias en que los síntomas de aviso de hipoglucemia se ven reducidos. Los síntomas de aviso de hipoglucemia pueden verse modificados, y ser menos pronunciados o estar ausentes en ciertos grupos de riesgo. Éstos incluyen a los pacientes: •cuyo control glucémico ha mejorado notablemente, •en los que la hipoglucemia se desarrolla gradualmente, •de edad avanzada, •que han cambiado de una insulina de origen animal a una insulina de origen humano, •que presentan una neuropatía autónoma, •con un largo historial de diabetes, •que padecen una enfermedad psiquiátrica, •que reciben tratamiento simultáneo con determinados medicamentos (ver sección 4.5). Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia grave (y posiblemente la pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de la hipoglucemia. El efecto prolongado de la insulina glargina puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia. Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, hay que considerar la posibilidad de que existan episodios recurrentes e inadvertidos (especialmente nocturnos) de hipoglucemia. La adherencia por parte del paciente a la dosis prescrita, el régimen dietético, la correcta administración de la insulina y el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia, son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los factores que incrementan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren una especial vigilancia y pueden requerir ajuste de la dosis. Entre estos factores se incluyen: •el cambio del área de inyección, •el incremento de la sensibilidad a la insulina (p.ej. al eliminar factores de estrés), •el ejercicio físico desacostumbrado, aumentado o prolongado, •una enfermedad intercurrente (p.ej. vómitos, diarrea), •ingesta inadecuada de alimentos, •omisión de comidas, •consumo de alcohol, •ciertos trastornos de descompensación del sistema endocrino, (p.ej. hipotiroidismo e insuficiencia, adrenocortical o de la pituitaria anterior), •el tratamiento concomitante con ciertos medicamentos (ver sección 4.5). **Cambio entre insulina glargina 100 unidades/ml y Toujeo.** Debido a que insulina glargina 100 unidades/ml y Toujeo no son bioequivalentes y no son intercambiables, el cambio puede dar como resultado la necesidad de un cambio en la dosis que debe realizarse únicamente bajo estricta supervisión médica (ver sección 4.2). **Cambio entre otras insulinas y Toujeo.** El cambiar a un paciente de un tipo o marca de insulina a Toujeo debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Cambios de concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, de acción prolongada, etc.), origen (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación puede dar lugar a la necesidad de un cambio de dosis (ver sección 4.2). **Enfermedades intercurrentes.** Las enfermedades intercurrentes requieren una monitorización metabólica más exhaustiva. En muchos casos está indicada la realización de análisis de orina para detectar la presencia de cuerpos cetónicos, y a menudo hay que ajustar la dosis de insulina, siendo frecuente que aumente la necesidad de la misma. Los pacientes con diabetes del tipo 1 deben continuar consumiendo al menos una pequeña cantidad de carbohidratos de forma periódica, aun cuando sean incapaces de comer o coman sólo un poco, o padezcan vómitos, etc., y nunca deben omitir completamente la administración de insulina. **Anticuerpos antiinsulina.** La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos antiinsulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiper o a la hipoglucemia. **Combinación de Toujeo con pioglitazona.** Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utiliza pioglitazona en combinación con insulina, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto se deberá tener en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Toujeo. Si se usa esta combinación, se debe observar a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier deterioro de los síntomas cardíacos. **Prevención de los errores de medicación.** Se han notificado errores de medicación en los cuales, otras insulinas, particularmente insulinas de acción rápida, han sido administradas accidentalmente en lugar de insulinas de acción larga. Antes de cada inyección se debe comprobar siempre la etiqueta de la insulina para evitar errores de medicación entre Toujeo y otras insulinas (ver sección 6.6). Para evitar errores de dosificación y sobredosis potenciales, se debe instruir a los pacientes para que no utilicen nunca una jeringa para extraer el contenido de Toujeo (insulina glargina 300 unidades/ml) de la pluma precargada Toujeo SoloStar o de la pluma precargada Toujeo DoubleStar (ver secciones 4.9 y 6.6). Antes de cada inyección se debe insertar una aguja nueva estéril. Los pacientes deben ser instruidos para no reutilizar las agujas, ya que la reutilización incrementa el riesgo de bloqueo de la aguja lo que puede ocasionar infradosificación o sobredosificación. En el caso bloqueo de la aguja, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en el paso 3 de las Instrucciones de Uso que acompañan el prospecto (ver sección 6.6). Los pacientes deben verificar visualmente el número de unidades seleccionadas en el contador de dosis de la pluma. Los pacientes invidentes o con visión escasa deben ser instruidos para recibir ayuda/asistencia de otra persona con buena visión y entrenada en la utilización del dispositivo de insulina. Ver también la sección 4.2 “Forma de administración”. **Excipientes.** Este medicamento contiene menos de 1mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Diversas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de la dosis de insulina glargina. Entre las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante e incrementar la susceptibilidad a la

hipoglucemia se incluyen los medicamentos antihiper glucemiantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la disopiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores de la mono amino-oxidasa (MAO), la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos y los antibióticos del tipo de las sulfamidas. Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante se incluyen los corticosteroides, el danazol, el diazóxido, los diuréticos, el glucagón, la isoniazida, los estrógenos y los progestágenos, los derivados de fenotiazina, la somatropina, los medicamentos simpaticomiméticos (p.ej. epinefrina [adrenalina], salbutamol, terbutalina) las hormonas tiroideas, medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej. clozapina y olanzapina) e inhibidores de la proteasa. Los betabloqueantes, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglucemia, que algunas veces puede ir seguida de hiperglucemia. Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como los betabloqueantes, la clonidina, la guanetidina y la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden atenuarse o desaparecer. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No existe experiencia clínica con el uso de Toujeo en mujeres embarazadas. No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la insulina glargina durante el embarazo en estudios clínicos controlados. Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos con un medicamento que contiene insulina glargina 100 unidades/ml) que indican que no se producen efectos adversos específicos sobre el embarazo, ni malformaciones específicas, ni toxicidad fetal/neonatal con insulina glargina. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. El uso de Toujeo se puede considerar durante el embarazo, si se requiere clinicamente. Es esencial que las pacientes con diabetes preexistente o gravídica mantengan un buen control metabólico durante el embarazo para prevenir los resultados adversos asociados a hiperglucemia. Las necesidades de insulina pueden disminuir durante el primer trimestre y generalmente aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Inmediatamente después del parto, las necesidades de insulina disminuyen de forma rápida (aumento del riesgo de hipoglucemia), siendo esencial una monitorización cuidadosa de la glucosa. Lactancia. Se desconoce si la insulina glargina se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en recién nacidos/lactantes puesto que la insulina glargina como péptido es digerida en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano. Las mujeres en periodo de lactancia pueden necesitar ajustes en la dosis de insulina y en la dieta. Fertilidad. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos en términos de fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia de una alteración visual. Esto puede suponer un riesgo en situaciones en que estas capacidades sean de especial importancia (p.ej. conducir un automóvil o utilizar máquinas). Debe advertirse a los pacientes que adopten precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con ausencia o reducción del reconocimiento de los síntomas de aviso de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Deberá considerarse la conveniencia de conducir o utilizar máquinas en estas circunstancias. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen de perfil de seguridad. Las siguientes reacciones adversas se observaron durante los estudios clínicos realizados con Toujeo (ver sección 5.1) y durante la experiencia clínica con insulina glargina 100 unidades/ml. La hipoglucemia, que es, por lo general, la reacción adversa más frecuente del tratamiento con insulina, puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma. Tabla de reacciones adversas. A continuación se enumeran según el sistema órgano-clase y en orden decreciente de incidencia, las siguientes reacciones adversas relacionadas, procedentes de estudios clínicos (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$; no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Base de datos de clasificación de órganos del sistema Med-DRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia					
Trastornos del sistema nervioso					Disgeusia	
Trastornos oculares				Alteración visual Retinopatía		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Lipohipertrofia	Lipoatrofia			Amiloidosis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el punto de inyección		Edema		

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas. *Trastornos del metabolismo y de la nutrición.* Las crisis hipoglucémicas graves, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir daño neurológico. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser amenazantes para la vida. En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas. *Trastornos del sistema inmunológico.* Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina



Tratamiento: — Toujeo 0,4 unidades/kg
 Insulina glargina (100 unidades/ml) 0,4 unidades/kg

*VPG: velocidad de perfusión de glucosa: se refiere a la cantidad de glucosa perfundida para mantener unos niveles de glucosa plasmática constantes (valores medios por hora). El periodo de observación finalizó a las 36 horas.

punto de inyección incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón o inflamación. La mayor parte de las reacciones leves a la insulina en el punto de inyección se resuelven habitualmente en unos días o en pocas semanas. En los estudios clínicos con Toujeo en pacientes adultos, la incidencia de reacciones en el punto de inyección fue similar en pacientes tratados con Toujeo (2,5%) y en pacientes tratados con insulina glargina 100 unidades/ml (2,8%). Raras veces, la insulina puede causar edema, especialmente si se mejora un control metabólico previo deficiente, con un tratamiento insulínico intensificado. **Población pediátrica.** La seguridad y la eficacia de Toujeo se han demostrado en un estudio en niños entre 6 y menores de 18 años. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no indican diferencias con la experiencia en la población general con diabetes (ver sección 5.1). Los datos de seguridad del estudio clínico no están disponibles para niños menores de 6 años. **Otras poblaciones especiales.** De acuerdo con los resultados de los estudios clínicos, el perfil de seguridad de Toujeo en pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal fue similar que para el resto de las poblaciones (ver sección 5.1). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobredosis. Síntomas. La sobredosis de insulina puede dar lugar a hipoglucemia grave y, en ocasiones, de larga duración y que puede poner en peligro la vida. **Medidas.** Los episodios leves de hipoglucemia se pueden tratar normalmente con carbohidratos por vía oral, pudiéndose requerir ajustes de la dosis del medicamento, de las pautas dietéticas o del ejercicio físico. Los episodios más graves con coma, convulsiones o trastornos neurológicos se pueden tratar con glucagón intramuscular/subcutáneo o con solución glucosada concentrada por vía intravenosa. Puede ser necesario repetir la ingesta de carbohidratos y someter al paciente a observación porque la hipoglucemia puede reaparecer tras una aparente recuperación clínica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS (Ver FICHA TÉCNICA COMPLETA).

6. DATOS FARMACÉUTICOS.

6.1 Lista de excipientes. Cloruro de zinc. Meta-cresol. Glicerol. Ácido clorhídrico (para ajustar el pH). Hidróxido de sodio (para ajustar el pH). Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades. Toujeo no debe mezclarse o diluirse con otras insulinas u otros medicamentos. La mezcla o dilución de Toujeo modifica su tiempo/perfil de acción y el mezclado puede provocar la formación de un precipitado.

6.3 Periodo de validez. Toujeo SoloStar: 30 meses. Toujeo DoubleStar: 24 meses. **Periodo de validez tras la primera utilización de la pluma.** El medicamento puede conservarse durante un máximo de 6 semanas por debajo de 30°C y protegido de la luz y el calor directo. Las plumas en uso no deben guardarse en la nevera. El capuchón de la pluma debe colocarse después de cada inyección para protegerla de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación. Antes de la primera utilización. Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar ni colocar cerca del congelador o junto a un acumulador de frío. Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz. Después de la primera utilización o si se lleva como reserva. Para las condiciones de conservación, tras la primera apertura de este medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase. Cartucho (vidrio incoloro de tipo 1) con un émbolo gris (caucho de bromobutilo) y una cápsula con pestaña (aluminio) con un tapón (laminado de isopreno o caucho de bromobutilo). Los cartuchos están sellados en un inyector de pluma desechable. **Pluma SoloStar** Cada cartucho contiene 1,5 ml de solución. Envase de 3 plumas. Las agujas no se incluyen en el estuche. **Pluma DoubleStar** Cada cartucho contiene 3 ml de solución. Envase de 3 plumas. Las agujas no se incluyen en el estuche.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. Antes del primer uso, la pluma debe conservarse a temperatura ambiente durante al menos 1 hora. Antes de utilizar la pluma precargada de Toujeo SoloStar o Toujeo DoubleStar, las Instrucciones de Uso incluidas en el prospecto deben leerse cuidadosamente. Las plumas precargadas de Toujeo tiene que utilizarse tal y como se recomienda en estas instrucciones de Uso (ver sección 4.2). Indique a los pacientes que realicen una prueba de seguridad como se describe en el Paso 3 de las Instrucciones de Uso. Si no la realizan, es posible que no se administre la dosis completa. Si esto ocurre, los

son raras. Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glargina) o a los excipientes, pueden, por ejemplo, acompañarse de reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock, pudiendo ser amenazantes para la vida. En los estudios clínicos con Toujeo en pacientes adultos, la incidencia de reacciones alérgicas fue similar en los pacientes tratados con Toujeo (5,3%) y en los pacientes tratados con insulina glargina 100 unidades/ml (4,5%). **Trastornos oculares.** Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar una alteración visual temporal, debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino. La mejora a largo plazo del control de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina, con una mejora brusca del control de la glucemia, puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se ha tratado con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden ocasionar una amaurosis transitoria. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de la insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones (ver sección 4.4). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Reacciones en el

pacientes deben aumentar la frecuencia del control de los niveles de glucosa en sangre y puede que necesiten administrarse insulina adicional. El cartucho se debe inspeccionar antes de usarlo. Sólo se debe utilizar si la solución es transparente, incolora, sin partículas sólidas visibles, y si presenta una consistencia acuosa. Dado que Toujeo es una solución transparente, no necesita resuspensión antes de su uso. Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre Toujeo y otras insulinas. La dosis "300" está marcada en la etiqueta en color dorado (ver sección 4.4). Se debe informar a los pacientes que el contador de dosis de la pluma precargada de Toujeo SoloStar o Toujeo DoubleStar muestra el número de unidades de Toujeo que se van a inyectar. No se necesita reajuste de dosis. •La pluma Toujeo SoloStar contiene 450 unidades de Toujeo. Libera dosis de 1-80 unidades por inyección, en pasos de 1 unidad. •La pluma Toujeo DoubleStar contiene 900 unidades de Toujeo. Libera dosis de 2-160 unidades por inyección, en pasos de 2 unidades. -Para reducir una posible infradosificación, se recomienda Toujeo DoubleStar para pacientes que necesiten al menos 20 unidades al día. • Si no se han realizado pruebas de seguridad antes del primer uso de la nueva pluma, se puede producir una infradosificación de insulina. Para evitar una sobredosis grave, nunca se debe usar una jeringa para extraer Toujeo del cartucho de la pluma precargada (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.9). Antes de cada inyección se debe insertar una aguja nueva estéril. Las agujas se deben desechar inmediatamente después de su uso. Las agujas no se deben reutilizar, ya que incrementa el riesgo de bloqueo de la aguja y puede causar infradosificación o sobredosisificación. Utilizando una aguja nueva estéril para cada inyección también se minimiza el riesgo de contaminación e infección. En el caso de bloqueo de la aguja, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en el paso 3 de las Instrucciones de Uso que acompañan al prospecto (ver secciones 4.2 y 4.4). Las agujas usadas se deben desechar en un contenedor resistente a los pinchazos o de acuerdo a los requisitos locales. Las plumas vacías nunca se deben reutilizar y se deben desechar de forma segura. Para prevenir la posible transmisión de enfermedades, la pluma de insulina nunca se debe utilizar por más de una persona, ni siquiera cuando se cambia la aguja (ver sección 4.2). **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Sanofi-Aventis Deutschland, D-65926 Frankfurt am Main, Germany. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/00/133/034. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 27 de junio de 2000. Fecha de la última renovación: 17 de febrero de 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto de 2020. **Representante local: sanofi -aventis, S.A. C/Josep Pla, 2 - 08019 Barcelona - España.** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.**



Toujeo 300 unidades/ml SoloStar, solución inyectable en pluma precargada - 3 plumas 1,5 ml (CN: 706414.5). PVP: 48,68 €. PVP IVA: 50,63 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Tratamiento de Larga Duración. Financiado por SNS. Aportación reducida. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*



Toujeo 300 unidades/ml DoubleStar, solución inyectable en pluma precargada - 3 plumas 3 ml (CN: 727918.1). PVP: 97,36 €. PVP IVA: 101,25 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Tratamiento de Larga Duración. Financiado por SNS. Aportación reducida. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*

CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.