
Explorando **nuevos horizontes** en la diabetes tipo 1

Necesidades no cubiertas en el niño y adolescente con diabetes

Dra. Larisa Suárez

Novedades en el tratamiento con insulina basal

Dr. Ignacio Diez López





Necesidades no cubiertas en el **niño y adolescente con diabetes**

Dra. Larisa Suárez.

Servicio de Endocrinología pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Según los datos publicados por la IDF (*Internacional Diabetes Federation*) en el Atlas de la Diabetes del año 2019, existe un creciente impacto de la diabetes tipo 1 en la población infantil, con un aumento de la incidencia que alcanza aproximadamente un 3% anual. De los nuevos casos de diabetes tipo 1 en la población de 0 a 14 años, casi el 25% se reportan en el territorio europeo.¹

Por su parte, en el registro epidemiológico europeo EURODIAB se informó para España una tasa de incidencia de diabetes tipo 1 en población infantil de 16,1 por cada 100 000 habitantes desde 2009 hasta 2013. En comparación, otros países como por ejemplo Finlandia obtuvieron una tasa de incidencia de 60,9 por cada 100 000 habitantes (la más elevada de todas). En EURODIAB también se destacaron las tasas de incremento de la incidencia de diabetes tipo 1, en la que España tuvo un 0,5% de incremento anual, mientras que países como Polonia mostraron una tasa de incremento en la incidencia del 6,6%, siendo esta la tasa más elevada.²

En España no existe un registro central para evaluar la epidemiología de la diabetes, solo ciertos registros en algunas Comunidades Autónomas. En 2014, Conde Barreiro y cols publicaron la epidemiología de la diabetes tipo 1 en niños según las distintas Comunidades Autónomas de nuestro país. Las tasas de incidencia de diabetes tipo 1 más elevadas se observaron en Castilla La Mancha, mientras que Asturias obtuvo las tasas más bajas.³

En el año 2018 se analizaron y actualizaron estos datos, reportando una tasa de incidencia media de diabetes tipo 1 en edad pediátrica de 17,7 por cada 100 000 habitantes, observándose asimismo un gradiente creciente de norte a sur. Las tasas oscilaron entre el 7,9 por 100 000 habitantes informado en Islas Baleares y el 36 por cada 100 000 habitantes obtenido en Islas Canarias.⁴

En esta etapa de la vida existen una serie de peculiaridades: el niño está en pleno crecimiento, con un aumento del tamaño corporal, hay un desarrollo en sus funciones y existen características propias tanto a nivel fisiológico como psicológico y patológico.

Algunas de estas características específicas que diferencian la diabetes tipo 1 en niños y en adultos son:

- ▶ Factores biológicos y psicológicos propios.
- ▶ Incapacidad de percepción de las hipoglucemias.
- ▶ Adquisición de conocimientos, habilidades y destrezas para el control de la diabetes.
- ▶ Dependencia del niño hacia sus padres o cuidadores.
- ▶ Dificultades asociadas a la presencia del niño en el entorno escolar.
- ▶ Elección de terapias autorizadas según su edad.

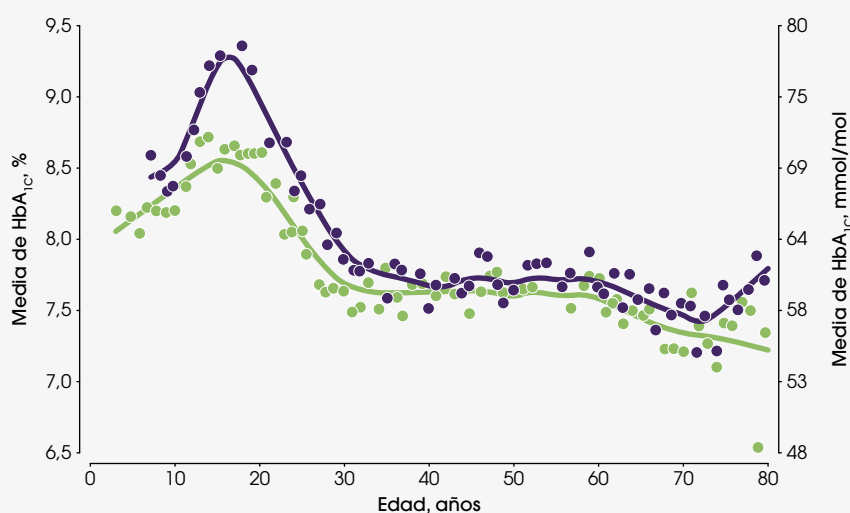
Existe variabilidad en los requerimientos de insulina por parte de los pacientes. Por ejemplo los lactantes tienen una mayor sensibilidad a la insulina, necesitando hasta menos de media unidad de insulina. En ellos existe una mayor sensibilidad a las horas del mediodía y un aumento de las necesidades al atardecer (fenómeno del atardecer y anti-alba). Por el contrario, los adolescentes muestran un aumento en la resistencia a la insulina a partir de las tres de la mañana, lo que se denomina fenómeno del alba. En estos pacientes todo ello se aúna con cambios biológicos y psicológicos muy importantes que suceden en esta etapa de la vida.⁵

En general, hay que tener en cuenta que durante la edad pediátrica hay ingestas frecuentes y erráticas, la actividad física es muy difícil de predecir y pueden aparecer infecciones recurrentes durante todo el año.⁵

En 2018 la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) actualizó su guía clínica, en la que para niños, adolescentes y adultos jóvenes menores de 25 años se bajaba el objetivo de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) de 7,5% a menos de 7%. También se destacaba que este objetivo debía ser individualizado para alcanzar valores lo más bajos posibles y evitando episodios de hipoglucemia. En la guía se especifica que se debe aspirar a este objetivo, aunque solo algunos de los pacientes lograrán alcanzarlo.⁶

En el registro americano (*T1D Exchange*) se comprobaron los niveles medios de HbA_{1c} según la edad de los participantes, comprobándose la existencia de un pico de incremento en la HbA_{1c} que corresponde a la adolescencia (**Figura 1**). Luego los niveles de HbA_{1c} descienden, aunque no llegan a alcanzar el objetivo propuesto por la ISPAD hasta más o menos los 30 años. Esto significa que la diabetes es una enfermedad que requiere de mucho esfuerzo, responsabilidad y madurez.⁷

Figura 1. Promedio de HbA_{1c} por edad: 2010-2012 vs. 2016-2018



Línea verde: representa la cohorte 2010-2012. **Línea morada:** representa la cohorte 2016-2018.

Los participantes deben estar contenidos en ambas cohortes con una duración de al menos 3 años para el grupo 2010-2012.

Foster NC, et al. *Diabetes Technol Ther.* 2019 Feb;21(2):66-72.

En el estudio TEENS participaron más de 6000 niños a partir de 8 años de edad, comprobándose que muchos de ellos no alcanzaron los objetivos de HbA_{1c} propuestos. De los participantes entre 8 y 12 años, solo un 32% logró el objetivo de <7,5%, mientras que en el rango de edad entre 13 y 18, solo el 29% alcanzó este objetivo. El promedio de HbA_{1c} en el estudio fue de 8,5%. En el estudio TEENS también se comprobó que niveles más bajos de HbA_{1c} se asocian con una mayor calidad de vida reportada.^{8,9}

La disminución de las hipoglucemias y las hiperglucemias resulta fundamental en la edad pediátrica, ya que ambos procesos se relacionan con cambios anatómicos y funcionales a nivel cerebral, y tienen un impacto a nivel neurocognitivo.^{10,11}

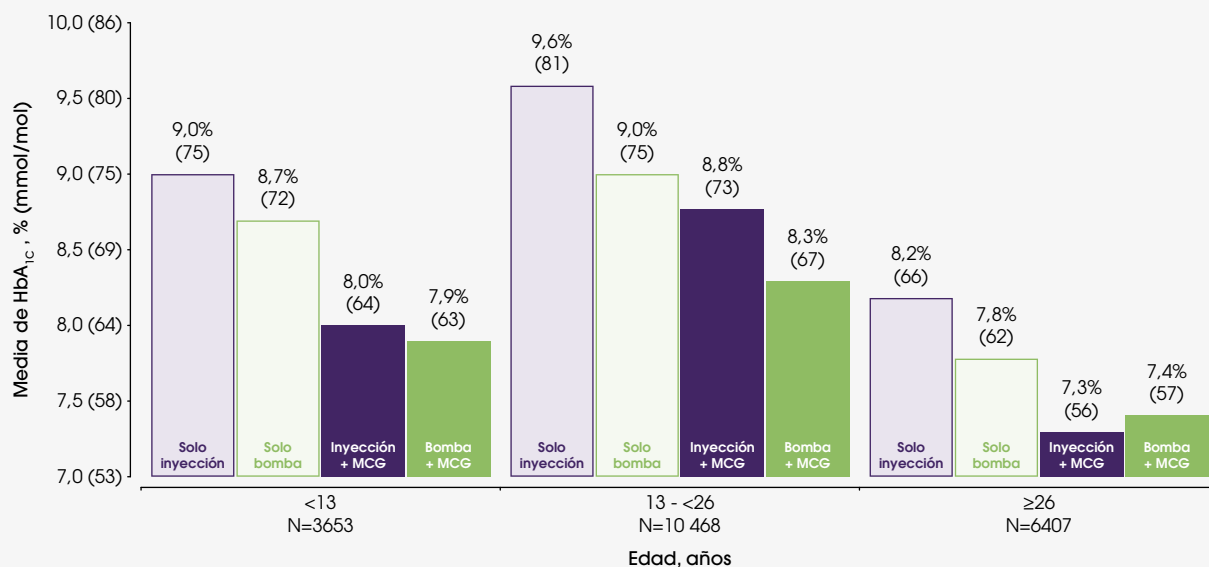
Los avances tecnológicos pueden ayudar a los pacientes a que se alcancen los valores glucémicos ideales, por ejemplo con las bombas de insulina o los sistemas de liberación automatizados, así como con la monitorización continua de la glucosa (MCG).

Con respecto al uso de la MCG hubo un consenso internacional en 2017 donde se propuso el tiempo en rango de 70 a 180 mg/dl como una nueva métrica de control metabólico y como una más de las va-

riables principales en la evaluación de terapias en diabetes, siempre adyuvante a la HbA_{1c}.¹² En 2019 se publicó otro documento en el que se recomienda que el tiempo ideal en rango de 70 a 180 mg/dl debe ser superior al 70%;¹³ sin embargo los pacientes no siempre alcanzan ese objetivo.

En un registro americano se comprobó que en los años 2010-2012 el uso de la MCG era de aproximadamente el 7%, si bien su uso se ha ido incrementando con el tiempo hasta alcanzar el 40% en 2018. Según este mismo registro, se comprobó que en niños menores de 13 años usuarios de MCG se obtenían similares datos de HbA_{1c} en aquellos que utilizaban la pauta MDI (múltiples dosis de insulina) y los que utilizaban bomba de insulina (**Figura 2**).⁷

Figura 2. Media de HbA_{1c} según la tecnología utilizada entre 2016 y 2018



MCG, monitorización continua de glucosa.

Foster NC, et al. *Diabetes Technol Ther.* 2019 Feb;21(2):66-72.

La elección de la modalidad de tratamiento insulínico va a depender de muchas causas, como la edad, la duración de la diabetes, los diferentes estilos de vida, las insulinas modernas, las diferentes opciones de insulinas basales y prandiales, la flexibilidad horaria, las preferencias individuales y de las familias, etc. En conjunto, la diabetes es el paradigma de una medicina personalizada e individualizada.

En las pautas con MDI, la insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*) tiene un perfil poco fisiológico, presenta variabilidad intraindividual (alrededor del 40%), se tiene que administrar 2-3 veces al día y no permite flexibilidad horaria.

Las pautas *basal-bolus* con análogos de insulina se han convertido en el patrón de oro del tratamiento de la diabetes pediátrica. Estas insulinas tienen un perfil más fisiológico y plano, menor variabilidad y reducen el riesgo de hipoglucemias si las comparamos con la NPH. Aunque aún aparece un pico y su cobertura es como máximo 24 horas, por lo que se tienen que administrar cada 12 o 24 horas.

Lo que necesitamos para mejorar aún más el control de la glucosa plasmática en ayunas son nuevos análogos de insulina basal. Se necesita desarrollar nuevas insulinas que ayuden a conseguir niveles más estables tanto farmacocinéticos como farmacodinámicos, para poder adaptarse a las variaciones que tienen los pacientes pediátricos, que sean más fisiológicas, que tengan un perfil más plano que repercutirá en un menor riesgo de hipoglucemias.

Puntos clave

- ▶ En las guías clínicas 2018, la ISPAD consideró bajar el objetivo de HbA_{1c} a <7%.
- ▶ El tiempo en rango es una métrica adyuvante a la consecución de resultados.
- ▶ Las pautas *basal-bolus* constituyen el paradigma del tratamiento insulínico en pediatría.
- ▶ El objetivo ideal es alcanzar glucemias dentro del rango evitando hipoglucemias y mantener una buena calidad de vida para el paciente y sus familias.
- ▶ Se necesitan nuevas insulinas basales con un perfil más fisiológico, que proporcionen mayor estabilidad, cobertura las 24 horas del día, cierta flexibilidad horaria y confort para alcanzar los objetivos.

Referencias:

1. IDF Diabetes Atlas 2019. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>. Último acceso: octubre de 2020.
2. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, *et al.* Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*. 2019 Mar;62(3):408-417.
3. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Siguero JP, González Pelegrín B, Rodrigo Val MP, *et al.* Epidemiology of type 1 diabetes *mellitus* in children in Spain. *An Pediatr (Barc)*. 2014 Sep;81(3):189.e1-189.e12.
4. Medina N. Evolución de la incidencia de la diabetes *mellitus* tipo 1 en edad pediátrica en España. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65:65-7.
5. Bachran R, Beyer P, Klinkert C, Heidtmann B, Rosenbauer J, Holl RW, *et al.* Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for preschool children, prepubertal children, adolescents and young adults. *Pediatr Diabetes*. 2012 Feb;13(1):1-5.
6. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:105-114.
7. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Feb;21(2):66-72.
8. Anderson BJ, Laffel LM, Domenger C, Danne T, Phillip M, Mazza C, *et al.* Factors Associated With Diabetes-Specific Health-Related Quality of Life in Youth With Type 1 Diabetes: The Global TEENs Study. *Diabetes Care*. 2017 Aug;40(8):1002-1009.
9. Laffel LM. Global Assessment of Factors Associated with Target Glycemic Control in Youth with Type 1 Diabetes (T1D): The TEENs Study. Presentado en American Diabetes Association's 74th Scientific Sessions, 13-17 de junio de 2014, San Francisco, EE.UU.
10. Kirchhoff BA, Lugar HM, Smith SE, Meyer EJ, Perantie DC, Kolody BC, *et al.* Hypoglycaemia-induced changes in regional brain volume and memory function. *Diabet Med*. 2013 Apr;30(4):e151-6.
11. Mauras N, Mazaika P, Buckingham B, Weinzimer S, White NH, Tsalikian E, *et al.* Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: association with hyperglycemia. *Diabetes*. 2015 May;64(5):1770-9.
12. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, *et al.* International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017 Dec;40(12):1631-1640.
13. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, *et al.* Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug;42(8):1593-1603.



Novedades en el tratamiento con **insulina basal**

Dr. Ignacio Diez López.

Unidad de Endocrinología Infanto-juvenil. Servicio de Pediatría OSI Araba, Osakidetza, País Vasco

La insulina humana es un dipéptido unido por puentes de disulfuro que se pliega en diferentes estructuras binarias, ternarias y cuaternarias. Todas las insulinas que existen en el mercado desde hace cerca de 100 años, no son más que pequeñas modificaciones de esta doble cadena de polipéptidos que permiten conseguir diferentes productos, fórmulas galénicas con diferentes composiciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. La glargina-300 (Gla-300) no es ajena a este desarrollo científico.¹

El desarrollo de diferentes tipos de insulina ha permitido reproducir lo que suele hacer el páncreas del ser humano, una secreción basal mantenida a lo largo de 24 horas con diferentes picos o bolos en relación con la ingesta.²

La insulina Toujeo® (insulina glargina 300 U/ml, Gla-300) tiene la aprobación de uso en adultos desde marzo del 2016. En septiembre de 2020 recibió la aprobación de comercialización en España para el tratamiento de adultos y niños a partir de 6 años.³

El metabolismo de Gla-300 es el mismo que el de Gla-100 (Lantus®). Esto ha hecho que sea innecesario el desarrollo de estudios de seguridad cardiovascular. Gla-300, al igual que Gla-100, se metaboliza en 2 metabolitos activos semejantes, M1 y M2. El efecto de glargina se basa principalmente en el metabolito M1.^{4,5}

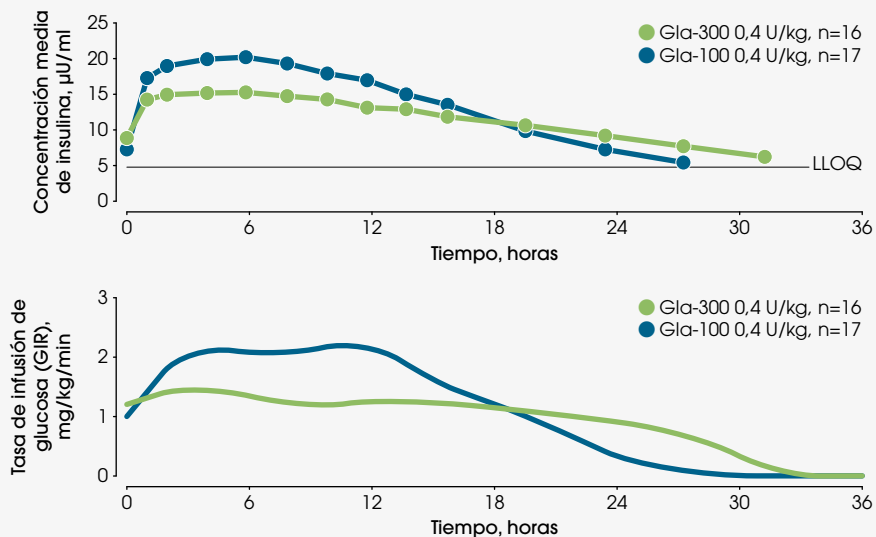
Durante el desarrollo de Gla-300 también se ha buscado el confort. Para ello, se consiguió reducir el volumen de la molécula casi una tercera parte; de este modo el volumen de inyección de Gla-300 respecto a Gla-100 es también menor, y por lo tanto el microprecipitado que se consigue en el lugar de inyección es también más pequeño. Como la liberación de las moléculas de glargina es proporcional al área de la esfera, esto supone que la liberación del metabolito de precipitado también se produzca a lo largo de más tiempo, ya que tiene menos superficie de difusión. Esto le confiere una serie de características farmacodinámicas muy concretas.^{3,6}

El perfil de acción de Gla-300 es más constante y prolongado que el observado con Gla-100, permitiendo completar el perfil de 24 horas (**Figura 1**).⁶ Además, la distribución de Gla-300 es prácticamente la misma a lo largo de las 24 horas del día; al dividir las 24 horas en 4 cuadrantes, se observa que la distribución de Gla-300 es casi del 25% en cada uno de los cuadrantes (**Figura 2**). Esto hace pensar que Gla-300 es una insulina basal ideal, ya que no habría grandes picos de liberación independientemente de la hora en que se pusiera.⁷

En un estudio realizado a través de perfiles glucémicos también se observó que la distribución de Gla-300 es mucho más estable que Gla-100, sin la aparición de los picos de glucosa que aparecen habitualmente en los pacientes que utilizan Gla-100 unas horas después de recibirla por vía subcutánea (**Figura 3**). Además, la variabilidad glucémica que se consigue con Toujeo® es la mitad de la que se obtiene con Lantus® (14 mg/dl vs. 28 mg/dl).⁸

Al no existir este pico de glucosa, se podría pensar que las hipoglucemias también serían menores al utilizar Gla-300. Efectivamente, un estudio publicado en 2017 mostró que la tasa de hipoglucemias confirmadas, sobre todo la nocturnas, son menores para Gla-300 que para Gla-100 (4 vs. 9 eventos por participante año).⁸

Figura 1. Perfil de acción de Gla-300 más constante y prolongado, con cobertura de 24h

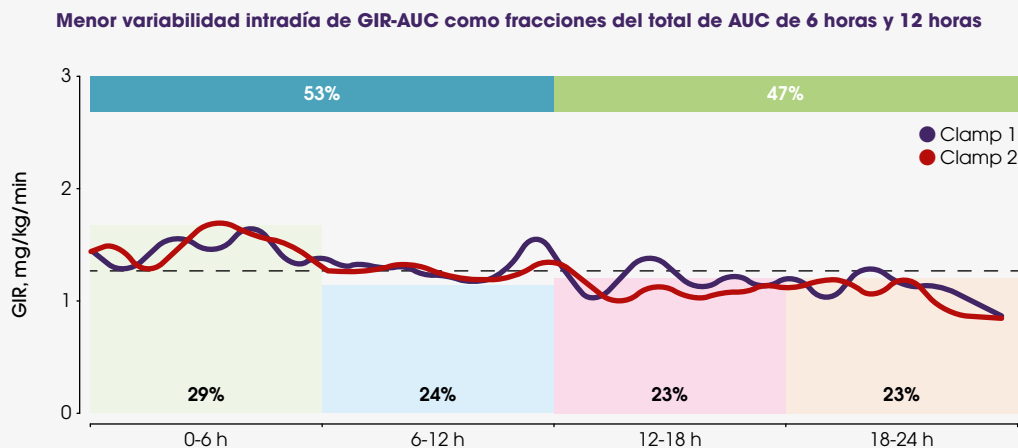


Estudio de clamp euglicémico, doble ciego, cruzado de Gla-300 vs. Gla-100 en 30 pacientes DM1.

LLOQ, límite inferior de cuantificación; FD, farmacodinámico; FK, farmacocinético.

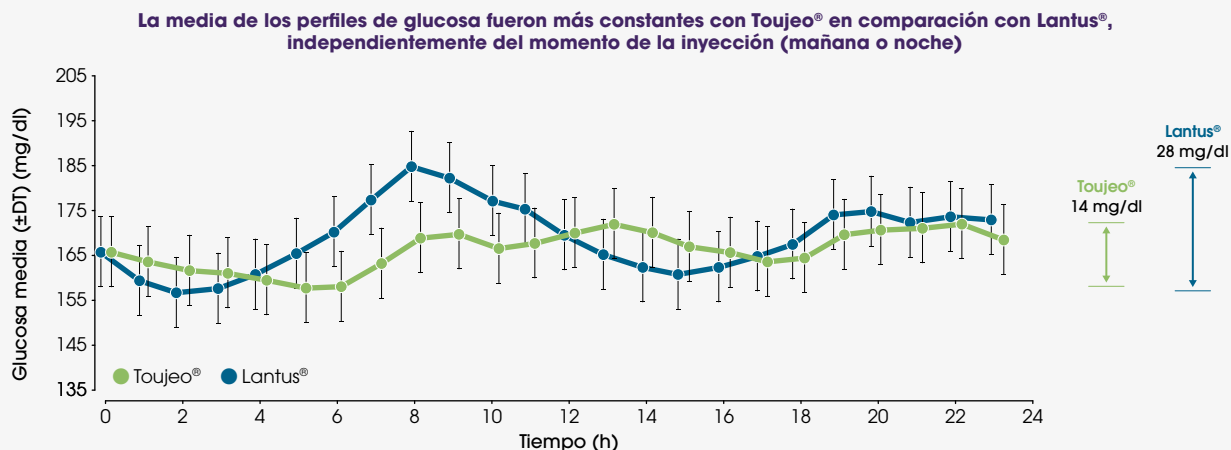
Becker RHA, et al. *Diabetes Care*. 2015 Apr;38(4):637-43.

Figura 2. Distribución a lo largo del día de Gla-300



Becker RHA, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Mar;17(3):261-7.

Figura 3. Perfil de glucosa: Más estable con Toujeo®



Bergental RM, et al. *Diabetes Care*. 2017 Apr;40(4):554-560.

Todos estos estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos llevan aparejado un programa clínico, en este caso se trata del programa EDITION. Su objetivo es evaluar mediante diferentes ensayos clínicos en pacientes diabéticos los beneficios de Gla-300 con respecto a Gla-100 en diferentes poblaciones. Por seguridad siempre se comienza con estudios en pacientes adultos con diabetes tipo 2, pasando después a estudios con pacientes adultos con diabetes tipo 1 y, debido a diferentes requisitos regulatorios, también se suelen hacer estudios en población japonesa. Por razones de seguridad, los últimos serían los estudios en población pediátrica. Este sería el caso del estudio EDITION JUNIOR.⁹⁻¹⁴

El programa clínico EDITION tiene como objetivo evaluar las diferencias entre Gla-300 vs. Gla-100, teniendo como objetivo primario la no inferioridad en la reducción de HbA_{1c}. El objetivo secundario principal es la reducción de las hipoglucemias nocturnas. Según los resultados de los diferentes estudios EDITION se pudo concluir que Gla-300.⁹⁻¹⁴

- ▶ Tiene una mejora comparable del control glucémico.
- ▶ Reduce significativamente la tasa de hipoglucemias nocturnas confirmadas respecto a Gla-100.
- ▶ Los datos sobre incidencia de hipoglucemias son comparables e incluso menores que con Lantus®.
- ▶ Tiene un perfil de seguridad y tolerabilidad similar a Gla-100.

El estudio EDITION JUNIOR intenta corroborar si todo lo que se ha comprobado en pacientes adultos aplica también a pacientes pediátricos. Se trata de un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado de dos grupos paralelos de 6 meses de duración, para comparar la eficacia y seguridad de Gla-300 y Gla-100 en niños y adolescentes de 6 a 17 años con diabetes tipo 1, con un periodo de extensión de seguridad de 6 meses.¹⁴

EDITION JUNIOR es un estudio de no inferioridad que intenta comparar el efecto de Gla-300 con respecto a Gla-100 en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. Los pacientes aptos tenían de 6 a 17 años, la duración de su diabetes era mayor de un año (era diabetes de evolución, no se trataba de debut), con tratamiento previo con insulina basal más insulina de acción rápida y una HbA_{1c} ≥7,5%. Este dato referido a la HbA_{1c}, lejos de ser un sesgo, hace que los niños incluidos en el estudio sean similares a los que se encuentran habitualmente en la población general; no son por lo tanto pacientes ideales, son niños que tienen valores de HbA_{1c} de 8,5% de media. Además la distribución entre niños prepuberales y puberales era la adecuada.¹⁴

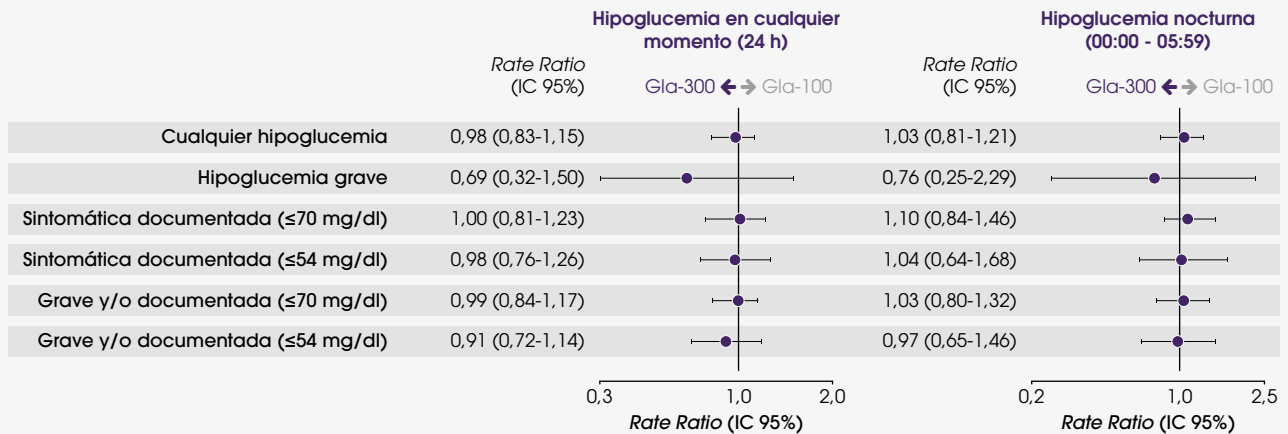
El objetivo primario del EDITION JUNIOR fue comprobar que Gla-300 cumplía la no inferioridad respecto a Gla-100 en la reducción de HbA_{1c}. Aunque todos los pacientes tanto en el brazo Gla-300 como en Gla-100 presentaban unos niveles medios de HbA_{1c} de 8,5%, en todos ellos se consiguió una reducción de la HbA_{1c}, quedando así demostrado que Gla-300 no era inferior en el control de la HbA_{1c} en la semana 26.¹⁴

El siguiente objetivo secundario fue demostrar que, gracias a las particularidades farmacocinéticas y farmacodinámicas de Gla-300, la tasa de hipoglucemia en cualquier momento y nocturna no era superior e incluso podía ser inferior a Gla-100. Aunque en estos grupos no se pudo evidenciar unas diferencias significativas, sí se pudo observar que en la mayor parte de los casos se conseguía una reducción en el número de hipoglucemias en el grupo Gla-300 con respecto a Gla-100, y sobre todo en el momento de las hipoglucemias nocturnas, que es cuando más miedo existe en las familias **(Figura 4)**.¹⁴

Se concluye por lo tanto que en este estudio, Gla-300 proporcionó perfiles de seguridad y control glucémico similares a lo que ya se conocía con Gla-100 en niños y adolescentes con diabetes tipo 1, lo que indica que Gla-300 es una opción terapéutica adecuada en esta población.¹⁴

Figura 4. Objetivo secundario: Gla-300 mostró una tasa similar de hipoglucemia en cualquier momento y nocturna a la de Gla-100 en niños y adolescentes (de 6 a 17 años) con DM1

La tasa de eventos para hipoglucemia grave a cualquier hora del día fue de 0,2 vs. 0,3 eventos por año participante, para los grupos Gla-300 vs. Gla-100, respectivamente



Población de seguridad. IC, intervalo de confianza; T1D, diabetes de tipo 1; RR basado en un modelo binomial negativo con los grupos de tratamiento reales (HOE901-U300, Lantus®), los estratos de aleatorización de HbA_{1c} (<8,5 o ≥8,5%), los estratos de aleatorización de grupo de edad (<12 años y ≥12 años) como efectos fijos, y el logaritmo del periodo durante el tratamiento como compensación.

Hipoglucemia grave: episodio en el que el niño/adolescente presenta un estado mental alterado y no puede ayudar en su propio cuidado, está semiconsciente o inconsciente, o en coma con o sin convulsiones y puede necesitar tratamiento por vía parenteral (glucagón o glucosa).

Danne T, et al. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1512-1519.

Puntos clave

- ▶ Gla-300 (Toujeo®) presenta un perfil mejorado respecto a Gla 100 con un perfil de acción más constante y prolongado, que proporciona:⁶⁻⁸
 - > Un perfil de glucosa más estable (menor variabilidad).
 - > Mayor duración (cobertura 24 h).
 - > Mayor confort.
- ▶ En EDITION JUNIOR, Gla-300 proporcionó perfiles de seguridad y control glucémico similares a Gla-100, con una incidencia y tasas de hipoglucemia grave menores numéricamente con Gla-300 frente a Gla-100 y una incidencia numéricamente menor de hiperglucemia con cetosis.¹⁴
- ▶ Gla-300 es una opción terapéutica adecuada en niños y adolescentes con diabetes tipo 1.¹⁴
- ▶ Gla-300 parece que viene a cubrir pequeños defectos que tenía Gla-100, sobre todo el miedo a las hipoglucemias de las familias durante la noche y el disconfort de los adolescentes ante grandes dosis.

Referencias:

1. Owens DR, Matfin G, Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes *mellitus*: What progress have we made? *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Feb;30(2):104-19.
2. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Lo que debes saber sobre la DIABETES en la edad pediátrica. Cuarta edición. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuidadospaliativos-diabetes/DIABETES/Lo_que_debes_saber_sobre_la_diabetes_en_la_edad_pediatica.pdf. Último acceso: octubre de 2020.
3. Ficha técnica Toujeo®.
4. Bolli GB, Hahn AD, Schmidt R, Eisenblaetter T, Dahmen R, Heise T, *et al*. Plasma exposure to insulin glargine and its metabolites M1 and M2 after subcutaneous injection of therapeutic and supratherapeutic doses of glargine in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Dec;35(12):2626-30.
5. Steintraesser A, Schmidt R, Bergmann K, Dahmen R, Becker RHA. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml.. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Sep;16(9):873-6.
6. Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 Units · mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL-1. *Diabetes Care*. 2015 Apr;38(4):637-43.
7. Becker RHA, Nowotny I, Teichert L, Bergmann K, Kapitza C. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Mar;17(3):261-7.
8. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, Ziemien M, Guo H, Muehlen-Bartmer I, *et al*. Comparison of Insulin Glargine 300 Units/mL and 100 Units/mL in Adults With Type 1 Diabetes: Continuous Glucose Monitoring Profiles and Variability Using Morning or Evening Injections. *Diabetes Care*. 2017 Apr;40(4):554-560.
9. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD, *et al*. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care*. 2014 Oct;37(10):2755-62.
10. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, *et al*. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care*. 2014 Dec;37(12):3235-43.
11. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, *et al*. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab*. 2015 Apr;17(4):386-94.
12. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng 3X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, *et al*. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese adults with type 1 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 1). *Diabetes Obes Metab*. 2016 Apr;18(4):375-83.
13. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Rojas M, Espinasse M, *et al*. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes Care*. 2015 Dec;38(12):2217-25.
14. Danne T, Tamborlane W, Malievsky OA, Franco DR, Kawamura T, Demissie M, *et al*. Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL (Gla-300) Versus Insulin Glargine 100 Units/mL (Gla-100) in Children and Adolescents (6-17 years) With Type 1 Diabetes: Results of the EDITION JUNIOR Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1512-1519.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Toujeo 300 unidades/ml SoloStar, solución inyectable en pluma precargada. Toujeo 300 unidades/ml DoubleStar, solución inyectable en Toujeo 300 unidades/ml. **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 individualmente. 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 antihiper glucemiantes. 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 por 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 antihiper glucémico concomitante (la dosis y hora de administración de las insulinas regulares o análogos de insulina de acción rápida adicionales, o la dosis de medicamentos antihiper glucémicos 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 ciertas circunstancias que puedan aumentar la susceptibilidad a hipoglucemias o hiper glucemias (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 deltoides 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 debe 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 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 cetoadicidosis 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 hipoglucemia 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 desacomodado, 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). **Entremedades 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

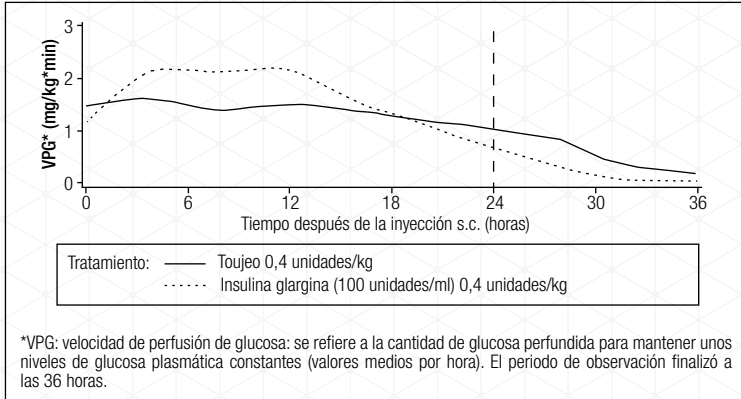
carbohidratos de forma periódica, aun cuando sean incapaces de comer o coman sólo un poco, o padezcan vómitos, etc., y nunca deben omitir completamente la administración de insulina. **Anticuerpos antiinsulina.** La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina. 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 sobredosisificación. 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 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 inadvertidos 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 otros 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 disipiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores de la mono amino-oxidasa (MAO), la pentoxifilina, el propofeno, los salicatos 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 clínicamente. 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: ≥ 1/10; frecuentes: ≥ 1/100 a < 1/10; poco frecuentes: ≥ 1/1.000 a < 1/100; raras: ≥ 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 MedDRA	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		Lipohipertrfia	Lipostrofia			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 amenazas 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 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 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 Período de validez.** Toujeo SoloStar: 30 meses. Toujeo DoubleStar: 24 meses. **Período 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 (aminado 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 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 2 unidades. • 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.

