

sanofi~aventis Información para prescribir	INSULINA GLARGINA Versión actualizada CCDS V18 – LRC –5 de Agosto 2.015+ CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015 Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.
---	---

LANTUS®
(INSULINA GLARGINA)

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

1. DESCRIPCION

1.1 Ingrediente Activo

Insulina Glargina
(21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg – insulina humana)
Análogo recombinante de la Insulina humana.
Insulina glargina es producida por tecnología DNA recombinante utilizando *Escherichia coli* (cepa K12) como organismo productor.

1.2 Clase Terapéutica

Agente antidiabético. Análogo de insulina de acción prolongada.
Código ATC: A 10 A E04 (insulina y análogos, acción prolongada).

1.3 Forma Farmacéutica

Solución para inyección.
Lantus® es una solución clara incolora.

1.4 Composición:

Cada mililitro de solución para inyección contiene 3,6378 mg de la sustancia activa insulina glargina, que corresponden a 100 unidades.

Lista de excipientes

Cartuchos: Zinc, M-cresol, Glicerol, Ácido clorhídrico, Hidróxido de sodio, Agua para inyecciones.

Vial: Zinc, M-cresol, Glicerol, Polisorbato 20, Ácido clorhídrico, Hidróxido de sodio, Agua para inyecciones.

El pH de la solución es 4,0

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>INSULINA GLARGINA</p> <p>Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015</p> <p>Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.</p>
--	--

1.5 Naturaleza y contenido del Envase

Viales: Cada vial contiene 10 ml, equivalentes a 1000 Unidades

Cartuchos: Cada cartucho para uso con Autopen[®], o ClikStar[®] contiene 3 ml equivalentes a 300 Unidades.

Dispositivos desechables: Cada dispositivo desechable (SoloStar[®]) contiene 3 ml equivalentes a 300 Unidades.

2. INDICACIONES

Tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años con diabetes mellitus cuando se requiera tratamiento con insulina.

3. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

3.1 GENERALIDADES:

Lantus[®] contiene insulina glargina, que es análogo recombinante de la insulina humana, equipotente a la insulina humana. Tiene un perfil reductor de la glucosa carente de picos con una duración de acción prolongada.

Lantus[®] se administra por vía subcutánea una vez al día. Puede administrarse en cualquier momento del día, sin embargo, debe administrarse a la misma hora cada día.

Los niveles deseados de glucosa sanguínea así como las dosis y el momento de administración de los medicamentos antidiabéticos deben ser determinados y ajustados individualmente.

Puede requerirse ajuste de la dosis si, por ejemplo, el peso del paciente o su estilo de vida cambian, o cuando se modifica el momento de administración de la insulina o cuando otras circunstancias incrementan la susceptibilidad a la hipoglucemia o la hiperglucemia. (ver sección 5). Cualquier modificación de la dosis de insulina deberá realizarse con precaución y sólo bajo supervisión médica.

Lantus[®] no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. El tratamiento de elección en este caso es una insulina de acción corta intravenosa.

En regímenes de inyección basal-bolos, usualmente se administra 40-60% de la dosis diaria como insulina glargina para cubrir los requerimientos basales de insulina.

sanofi~aventis Información para prescribir	INSULINA GLARGINA Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015 Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.
---	---

La dosificación de la insulina glargina debe ajustarse individualmente. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Lantus[®] también puede administrarse conjuntamente con medicamentos antidiabéticos orales.

En un estudio clínico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibían antidiabéticos orales, la terapia combinada se inició con una dosis de insulina glargina de 10 UI una vez al día y el régimen de tratamiento se ajustó posteriormente en forma individual.

La monitorización de la glucosa sanguínea se recomienda en todos los pacientes con diabetes.

- **Transferencia de otras insulinas a Lantus[®]**

Cuando se cambia de un régimen de tratamiento con una insulina de acción intermedia u otra de acción prolongada a un régimen con Lantus[®], la cantidad y el momento de administración de la insulina de acción corta o del análogo de insulina de acción rápida o la dosis de cualquier medicamento antidiabético oral puede requerir ajustes.

Para reducir el riesgo de hipoglucemia, cuando los pacientes son transferidos de insulina glargina 300 Unidades / ml, una vez al día, a Lantus[®] una vez al día, la dosis inicial recomendada de Lantus[®] es el 80% de dosis de la insulina glargina 300 Unidades / ml que se está descontinuada.

En los estudios clínicos, cuando los pacientes se transfirieron de insulina NPH o ultralenta una vez al día a Lantus[®] una vez al día, la dosis inicial usualmente no se modificó (cantidad de Unidades Internacionales, UI, de Lantus[®] por día, igual a UI de insulina NPH).

En los estudios cuando los pacientes se transfirieron de insulina NPH dos veces al día a Lantus[®] una vez al día al momento de acostarse, para reducir el riesgo de hipoglucemia, la dosis inicial (UI), usualmente se redujo en aproximadamente un 20% (comparada con el total de UI diarias de insulina NPH) y se ajustó luego con base en la respuesta del paciente.

Durante la transferencia y en las semanas iniciales subsiguientes, se recomienda un programa riguroso de monitoreo metabólico bajo supervisión médica. Como sucede con todos los análogos de insulina, esto es particularmente cierto para los pacientes que, debido a anticuerpos contra la insulina humana, requieren dosis elevadas de

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>INSULINA GLARGINA</p> <p>Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015</p> <p>Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.</p>
--	--

insulina y pueden experimentar una marcada mejoría de la respuesta a la insulina con insulina glargina.

Con el mejor control metabólico y el resultante incremento de la sensibilidad a la insulina (reducción de los requerimientos de insulina) pueden hacerse necesarios ajustes adicionales de la dosis de Lantus® y de las otras insulinas o medicamentos antidiabéticos orales en el régimen.

- **Mezcla / dilución**

Lantus® no debe mezclarse con ninguna otra insulina. Mezclarlo puede cambiar el perfil tiempo / acción de Lantus® y causar su precipitación.

Lantus® no debe ser diluido. La dilución puede cambiar el perfil tiempo / acción de Lantus®.

3.2 POBLACIONES ESPECIALES:

- **Uso Pediátrico**

Lantus® se puede administrar a niños ≥ 2 años de edad. La administración en niños < 1 año no ha sido estudiada.

- **Uso Geriátrico**

En pacientes ancianos con diabetes, se recomienda que la dosis inicial, los incrementos en la dosis y la dosis de mantenimiento sean conservadoras para evitar las reacciones de hipoglucemia. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos. (Ver sección 5).

3.3 ADMINISTRACIÓN:

Lantus® se administra por inyección en el tejido subcutáneo.

Lantus® no está diseñado para administración por vía intravenosa.

La duración prolongada de la acción de la insulina glargina depende de su inyección en el espacio subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea usual puede resultar en hipoglucemia severa.

sanofi~aventis Información para prescribir	INSULINA GLARGINA Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015 Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.
---	---

Como con todas las insulinas, los sitios dentro de un área dada de inyección (abdomen, muslo, deltoides), deben rotarse de una inyección a la siguiente.

La absorción de insulina glargina no difiere entre las áreas de inyección subcutánea en el abdomen, el deltoides o el muslo. Así como para todas las insulinas, la tasa de absorción y en consecuencia el inicio y duración de la acción puede verse afectada por el ejercicio y otras variables.

Lantus[®] es una solución clara, no una suspensión. Por lo tanto no requiere re-suspensión antes de su uso.

Aplica para cartuchos o dispositivos con cartuchos únicamente: Si el dispositivo funciona mal, Lantus[®] puede ser tomado del cartucho con una jeringa (adecuada para aplicación de insulina de 100 UI/mL) e inyectarse.

Las jeringas no deben contener ningún otro producto medicinal o residuo.

4. CONTRAINDICACIONES.

Lantus[®] no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a la insulina glargina o a cualquiera de sus excipientes .

5. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

- **Generalidades**

En general, la terapia con insulina requiere de habilidades adecuadas de auto manejo de la diabetes, incluyendo el monitoreo de la glucosa, una apropiada técnica de inyección y manejo de la hipo o hiperglucemia. Los pacientes deben ser educados en cuanto a los procedimientos de auto-manejo. Adicionalmente, los pacientes deben ser instruidos acerca del manejo de situaciones especiales tales como aplicación de dosis inadecuadas u olvido de dosis, administración accidental o un incremento en la dosis de insulina, ingesta inadecuada de alimentos u omisión de las comidas. El alcance de la participación del paciente en el manejo de su diabetes es variable y en general es determinada por el médico.

El tratamiento con insulina requiere constantemente estar alerta ante la posibilidad de hiper e hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer los pasos a

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>INSULINA GLARGINA</p> <p>Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015</p> <p>Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.</p>
--	--

seguir en caso de que ocurran eventos de hiper o hipoglucemia o en caso de sospecha de los mismos, así como conocer cuándo informar al médico.

En caso de control insuficiente de la glucosa o una tendencia a episodios de hiper o hipoglucemia, el cumplimiento del paciente con el régimen de insulina prescrito, el sitio de inyección y la técnica apropiada de inyección, el manejo del dispositivo para la inyección y todos los factores relevantes deben ser revisados antes de considerar un ajuste en la dosis.

- **Hipoglucemia**

El momento en que se presenta la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas usadas y puede, por tanto, cambiar cuando se cambia el régimen de tratamiento.

Como con todas las insulinas, debe ejercerse particular precaución, y se recomienda monitoreo intensivo de la glucosa sanguínea, en los pacientes en quienes los episodios de hipoglucemia pueden ser de particular relevancia clínica, tales 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 los pacientes con retinopatía proliferativa, particularmente si no han sido tratados con fotocoagulación (riesgo de amaurosis transitoria posterior a la hipoglucemia).

En un estudio clínico, los síntomas de hipoglucemia o la respuesta contra reguladora hormonal fueron similares después de insulina glargina intravenosa y de insulina humana, tanto en voluntarios sanos y pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Sin embargo, bajo ciertas condiciones, como sucede con todas las insulinas, los síntomas de alarma de hipoglucemia pueden cambiar, ser menos pronunciados o estar ausentes, por ejemplo:

- En quienes el control glucémico se mejora notablemente
- En quienes la hipoglucemia se desarrolla gradualmente
- En pacientes ancianos
- En quienes presentan neuropatía autonómica
- En pacientes con larga historia de diabetes
- En pacientes con enfermedad psiquiátrica

sanofi~aventis Información para prescribir	INSULINA GLARGINA Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015 Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.
---	---

- En pacientes que reciben tratamiento concomitante con algunos otros medicamentos (ver “Interacciones”).

Tales situaciones pueden tener como resultado una hipoglucemia severa (y posiblemente una pérdida de conciencia) antes de que el paciente esté consciente de la hipoglucemia.

El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retardar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se presentan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, debe considerarse la posibilidad de episodios recurrentes y no reconocidos de hipoglucemia, especialmente nocturnos.

El cumplimiento del paciente con la dosificación y el régimen dietético, la administración correcta de insulina y la conciencia de los síntomas de hipoglucemia son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Los factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren monitoreo particularmente riguroso y pueden indicar la necesidad de un ajuste de la dosis. Estos incluyen:

- Cambio en el área de la inyección
- Incremento en sensibilidad a la insulina (mediante, por ejemplo, la remoción de factores de estrés)
- Ejercicio físico inusual, incrementado o prolongado
- Enfermedad intercurrente (como, por ejemplo, vómito o diarrea)
- Inadecuada ingesta de alimentos
- Consumo de alcohol
- Ciertos desórdenes endocrinos descompensados
- Tratamiento concomitante con ciertos medicamentos.

En pacientes con compromiso renal, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a la reducción del metabolismo de la insulina. En el anciano, el deterioro progresivo de la función renal puede conducir a una reducción constante de los requerimientos de insulina.

En los pacientes con compromiso hepático severo, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a la capacidad reducida para la gluconeogénesis y la reducción del metabolismo de la insulina.

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>INSULINA GLARGINA</p> <p>Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015</p> <p>Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.</p>
--	--

La hipoglucemia en general puede corregirse mediante la ingesta de carbohidratos. Dado que la acción correctiva inicial debe tomarse de inmediato, los pacientes deberían tener consigo un mínimo de 20 gramos de carbohidratos en todo momento.

- **Enfermedades intercurrentes**

Las enfermedades intercurrentes requieren un intenso monitoreo metabólico. En muchos casos están indicadas pruebas de orina para cetonas, y a menudo es necesario ajustar la dosis de insulina. Frecuentemente se aumenta el requerimiento de insulina. Los pacientes con diabetes tipo 1 deben continuar consumiendo con regularidad al menos una pequeña cantidad de carbohidratos, aún si sólo son capaces de comer poca comida o no son capaces de comer, o están vomitando, etc., y nunca deben omitir la insulina del todo.

- **Dispositivos para ser utilizados con cartuchos de Lantus®**

Los cartuchos de Lantus® sólo deben utilizarse con los dispositivos siguientes: AutoPen® ó ClikStar® y no deben ser utilizados con cualquier otro dispositivo reutilizable, dado que la exactitud de dosificación sólo se ha establecido con estos dispositivos.

6. INTERACCIONES

Varias sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden requerir un ajuste de la dosis de Lantus® y, particularmente un monitoreo riguroso.

Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden incrementar el efecto reductor de la glucosa en sangre y la susceptibilidad a la hipoglucemia: agentes antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, salicilatos, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la MAO, pentoxifilina, propoxifeno, y antibióticos sulfonamídicos.

Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden disminuir el efecto reductor de la glucosa en sangre: corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpaticomiméticos, (como, por ejemplo, adrenalina, salbutamol o terbutalina) glucagón, isoniazida, derivados de la fenotiazina, estrógenos y progestágenos (como, por ejemplo, en los anticonceptivos orales), somatropina, hormonas

8

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>INSULINA GLARGINA</p> <p>Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015</p> <p>Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.</p>
--	--

tiroideas, inhibidores de proteasa y medicamentos antipsicóticos atípicos (como, por ejemplo, olanzapina y clozapina).

Betabloqueadores, clonidina, sales de litio y alcohol pueden tanto potenciar como debilitar el efecto reductor de la glucosa en sangre de la insulina. La pentamidina puede causar hipoglucemia, la cual algunas veces puede ser seguida por hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de productos medicinales simpaticolíticos tales como betabloqueadores, clonidina, guanetidina y reserpina, pueden reducirse o desaparecer los signos de contrarregulación adrenérgica.

7. EMBARAZO

No hay estudios clínicos bien controlados sobre el uso de insulina glargina en mujeres embarazadas. Un gran número de exposiciones (más de 1000 exposiciones en estudios retrospectivos y prospectivos) durante el embarazo registrados en la vigilancia post comercialización, no indican efectos adversos específicos de insulina glargina en el embarazo o en la salud del feto o del recién nacido.

Adicionalmente se realizó un meta-análisis de ocho estudios clínicos observacionales, que incluyeron 331 mujeres que usaban insulina glargina y 371 mujeres que usan insulina NPH para evaluar la seguridad de la insulina glargina e insulina NPH en la diabetes gestacional o pregestacional. No se observaron diferencias significativas en los resultados relacionados con la seguridad materna o neonatales entre insulina glargina e insulina NPH durante el embarazo.

Los estudios en animales, con dosis hasta 6 a 40 veces la dosis humana, no indican efectos lesivos directos sobre el embarazo.

Es esencial para las pacientes con diabetes preexistente o gestacional mantener un buen control metabólico a lo largo del embarazo para prevenir eventos adversos asociados con hiperglicemia. Lantus® puede ser usado durante el embarazo si clínicamente es necesario

Los requerimientos de insulina pueden disminuir durante el primer trimestre y generalmente aumentan durante el segundo y tercer trimestres. Inmediatamente después del parto, los requerimientos de insulina descienden rápidamente. En tales pacientes, es esencial un monitoreo cuidadoso del control de la glucemia.

sanofi-aventis Información para prescribir	INSULINA GLARGINA Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015 Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.
---	---

Las pacientes con diabetes deben informar a su médico si están embarazadas o están contemplando embarazarse.

8. LACTANCIA

Las mujeres que lactan pueden requerir ajustes en la dosis de insulina y en la dieta.

9. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O DE REALIZAR OTRAS TAREAS DE RIESGO

La capacidad del paciente de concentrarse y reaccionar puede verse afectada como resultado de, por ejemplo, la hipoglucemia o la hiperglucemia o, por ejemplo como resultado del deterioro de la visión. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las cuales estas habilidades son de especial importancia (como, por ejemplo, conducir un automóvil u operar maquinaria).

Los pacientes deben ser advertidos acerca de la necesidad de tener precaución para evitar una hipoglucemia mientras conducen un automóvil. Esto es particularmente importante en quienes tienen poca o ninguna conciencia de los síntomas de alarma de la hipoglucemia o en quienes tienen episodios frecuentes de hipoglucemia. Debe considerarse si es aconsejable conducir en estas circunstancias.

10. REACCIONES ADVERSAS

• Hipoglucemia

La hipoglucemia, en general, la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina, puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con el requerimiento de insulina.

Como con todas las insulinas, los episodios severos de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden conducir a daño neurológico. Los episodios prolongados o severos de hipoglucemia pueden ser amenazantes para la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. Generalmente, cuanto mayor y más rápido sea el descenso de la glucosa en sangre, más marcados son el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

sanofi-aventis Información para prescribir	INSULINA GLARGINA Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015 Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.
---	---

Ojos

Un cambio marcado en el control glucémico puede causar deterioro visual transitorio debido a alteración temporal de la turgencia y el índice refractivo de los cristalinios.

Un buen control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, como para todos los regímenes insulínicos, la intensificación de la terapia con insulina con una mejoría abrupta del control glucémico puede estar asociada con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

En los pacientes con retinopatía proliferativa, particularmente si no es tratada con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos severos pueden tener como resultado una amaurosis transitoria. (Ver resultados de estudios en retinopatía en la sección 12).

Lipodistrofia

Igual que con cualquier terapia insulínica, en el sitio de la inyección puede presentarse lipodistrofia que demore la absorción local de la insulina. En los estudios clínicos, en regímenes que incluyeron Lantus[®], se observó lipohipertrofia entre el 1% y el 2% de los pacientes, mientras que la lipoatrofia fue poco común. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o a prevenir estas reacciones.

Sitio de la inyección y reacciones alérgicas

En los estudios clínicos, en los regímenes que incluyeron Lantus[®], se observaron reacciones en el sitio de la inyección entre el 3% y el 4% de los pacientes. Tales reacciones incluyeron enrojecimiento, dolor, prurito, pápulas, edema o inflamación. La mayoría de las reacciones menores a las insulinas en el sitio de la inyección usualmente se resuelven entre unos pocos días y unas pocas semanas.

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Tales reacciones a la insulina (incluyendo a la insulina glargina) o a los excipientes pueden, por ejemplo, estar asociadas con reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y choque, y pueden amenazar la vida.

Otras reacciones

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En los estudios clínicos, los anticuerpos que reaccionan en forma cruzada con la insulina humana y la insulina glargina se observaron tanto en los grupos de

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>INSULINA GLARGINA</p> <p>Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015</p> <p>Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.</p>
--	--

tratamiento con insulina NPH como en los de insulina glargina con incidencia similar. En raros casos, la presencia de tales anticuerpos a la insulina puede requerir ajuste de la dosis de insulina con el fin de corregir una tendencia a la hiper o a la hipoglucemia.

La insulina puede causar, en casos raros, retención de sodio y edema, particularmente si un pobre control metabólico previo es mejorado mediante una terapia insulínica intensiva.

Se han reportado errores en la medicación en los cuales otras insulinas, particularmente insulinas de acción corta, se han administrado accidentalmente en lugar de la insulina glargina.

Población pediátrica

El perfil de seguridad para pacientes ≤ 18 años de edad es similar que el perfil de seguridad para pacientes > 18 años. No hay datos de seguridad de estudios clínicos disponibles en pacientes menores de 2 años.

11. SOBREDOSIS

Signos y Síntomas

Un exceso de insulina puede conducir a hipoglucemia severa y algunas veces prolongada y que amenace la vida.

Manejo

Usualmente, los episodios leves de hipoglucemia pueden ser tratados con carbohidratos orales. Pueden necesitarse ajustes en la dosificación del producto medicinal, los patrones de las comidas o la actividad física.

Los episodios más severos con coma, convulsiones o compromiso neurológico pueden ser tratados con glucagón intramuscular o subcutáneo o con glucosa concentrada intravenosa. Pueden necesitarse una ingesta sostenida de carbohidratos y observación, porque la hipoglucemia puede recurrir después de una aparente recuperación clínica.

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>INSULINA GLARGINA</p> <p>Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015</p> <p>Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.</p>
--	--

12. PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

Insulina glargina es un análogo de insulina humana diseñado para tener una baja solubilidad en un pH neutro. Es completamente soluble en el pH ácido de la solución para inyección de Lantus® (pH 4).

Después de la inyección en el tejido subcutáneo, la solución ácida se neutraliza conduciendo a la formación de microprecipitados desde los cuales son liberadas continuamente pequeñas cantidades de insulina glargina, proporcionando un perfil concentración/tiempo uniforme, sin picos y predecible, con una prolongada duración de acción.

La insulina glargina se metaboliza en los dos metabolitos activos M1 y M2 (Ver sección 13).

Unión al receptor de la insulina: Estudios in vitro señalan que la afinidad de insulina glargina y sus metabolitos, M1 y M2 por el receptor de la insulina humana es similar a la afinidad de la insulina humana.

Unión al receptor de IGF-1: La afinidad de insulina glargina por el receptor de la IGF-1 humana es aproximadamente 5 – 8 veces mayor que la afinidad por el receptor de la insulina humana (pero aproximadamente 70- 80 veces menor que la de la IGF-1), en tanto que M1 y M2 se unen al receptor de IGF-1 con una afinidad ligeramente menor en comparación con la insulina humana.

La concentración terapéutica total de la insulina (insulina glargina y sus metabolitos) que se encuentra en los pacientes diabéticos tipo 2, es marcadamente inferior a la que se requeriría para la mitad de la ocupación máxima del receptor de IGF-1 y la subsecuente activación de la vía proliferativa mitogénica que es iniciada por el receptor IGF-1. Las concentraciones fisiológicas de IGF-1 endógenas son capaces de activar la vía proliferativa mitogénica; sin embargo, las concentraciones terapéuticas encontradas durante la terapia insulínica, incluso en la terapia con Lantus®, son considerablemente inferiores a las concentraciones farmacológicas requeridas para activar la vía de la IGF- 1.

La actividad principal de la insulina, incluyendo la insulina glargina, es la regulación del metabolismo de la glucosa. La insulina y sus análogos bajan los niveles de glucosa en sangre mediante el estímulo de la captación periférica de glucosa, especialmente por parte de los músculos esqueléticos y la grasa, y mediante la

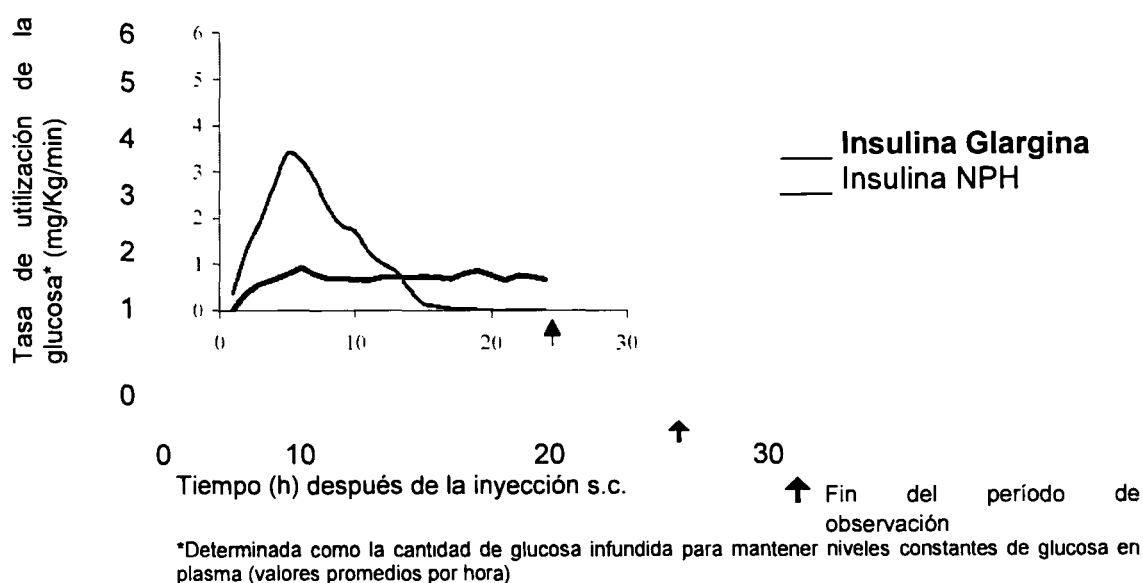
sanofi~aventis Información para prescribir	INSULINA GLARGINA Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015 Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.
---	---

inhibición de la producción hepática de glucosa. La insulina inhibe la lipólisis en el adipocito, inhibe la proteólisis y aumenta la síntesis proteínica.

En los estudios de farmacología clínica, el empleo intravenoso de insulina glargina e insulina humana han demostrado ser equipotentes cuando se administran en las mismas dosis.

En estudios de clamp euglucémico en sujetos sanos o en pacientes con diabetes tipo 1, el inicio de la acción de la insulina glargina subcutánea fue más lento que el de la insulina NPH humana, su perfil de efecto fue uniforme y sin picos y la duración de su efecto fue prolongada. La siguiente gráfica muestra los resultados de un estudio en pacientes. La mediana de tiempo entre la inyección del medicamento y el final de su efecto farmacológico fue de 14.5 horas para insulina NPH, mientras que la mediana de tiempo para insulina glargina fue de 24 horas. La mayoría de los pacientes en tratamiento con insulina glargina mostraban aún respuesta en este momento, lo que indica una duración de la acción aún mayor.

FIGURA 1. PERFIL DE LA ACTIVIDAD EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1



sanofi-aventis Información para prescribir	INSULINA GLARGINA Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015 Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.
---	---

La mayor duración de la acción de la insulina glargina está directamente relacionada con su tasa más lenta de absorción y apoya la administración de una sola vez al día. El curso de acción en el tiempo de la insulina y los análogos de insulina como la insulina glargina puede variar considerablemente entre los diferentes individuos o dentro del mismo individuo, pero es, debido a la ausencia de un pico, menos variable con la insulina glargina que con la insulina NPH.

Un estudio de clamp euglicémico en voluntarios sanos demostró menor variabilidad intraindividual (día a día) en el perfil farmacodinámico de la insulina glargina comparado con el de la insulina humana ultralenta.

- **Estudios de Eficacia**

La eficacia global de insulina glargina una vez al día en el control metabólico fue comparada con insulina humana NPH una vez al día y dos veces al día en estudios paralelos abiertos, aleatorizados, con control activo en 2327 pacientes con DM tipo 1 y 1563 pacientes con DM tipo 2. En general, insulina glargina mantiene o mejora el control de los niveles de glicemia, evaluados por hemoglobina glucosilada y glucemia en ayuno. Adicionalmente, menos pacientes de los tratados con insulina glargina reportaron episodios de hipoglucemia en comparación con pacientes que utilizaban insulina humana NPH.

Pacientes DM tipo 1 (ver tabla 1).

En estudios fase III, pacientes DMT1 (n=1119) fueron aleatorizados a recibir tratamiento con esquema basal bolo con Lantus® una vez al día o insulina humana NPH una vez al día o dos veces al día y tratados por 28 semanas. Insulina regular humana fue administrada antes de cada comida. Lantus® fue administrada al momento de acostarse. La insulina humana NPH fue administrada una vez al día en el momento de acostarse o en la mañana y al momento de acostarse cuando se usó dos veces al día. Lantus® tuvo un más amplio efecto en la reducción de la glucosa en ayuno en comparación con insulina NPH administrada dos veces al día, pero fue comparable con insulina NPH dos veces al día en su efecto sobre la hemoglobina glucosilada y en la incidencia de hipoglicemia nocturna y severa. Comparado con insulina NPH una vez al día, Lantus® tuvo un efecto similar sobre la glucemia en ayuno y la hemoglobina glucosilada. Sin embargo, menos pacientes recibiendo

sanofi-aventis Información para prescribir	INSULINA GLARGINA Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015 Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.
---	---

Lantus® reportaron episodios de hipoglicemia severa luego de la titulación inicial de 2 meses del estudio, (0,9% vs. 5,6%, $p < 0,05$) y menos pacientes reportaron episodios de hipoglicemia nocturna (11,0% vs. 21,3%, $p < 0,05$). Los eventos de hipoglicemia fueron reportados con similar frecuencia durante el primer mes del estudio después de iniciar el tratamiento con Lantus® comparado con insulina NPH.

En otro estudio fase III, los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ($n=619$) se trataron por 16 semanas con un régimen basal-bolos en donde se utilizó insulina lispro antes de cada comida. Lantus® se administró una vez al día al momento de acostarse y la insulina humana NPH se administró una o dos veces al día. Lantus® tuvo un efecto más prolongado en la reducción de la glucemia en ayunas que la insulina humana NPH administrada dos veces al día. Lantus® y la insulina humana NPH tuvieron un efecto similar sobre la hemoglobina glucosilada, con un número similar de pacientes que reportaron un episodio de hipoglicemia.

Diabetes tipo 2 (ver tabla 1).

En un estudio Fase III ($n=570$), se evaluó Lantus® durante 52 semanas como parte de un régimen de terapia combinada con insulina y agentes antidiabéticos orales (sulfonilúrea, metformina, acarbosa, o combinaciones de estos medicamentos). Lantus® administrado una vez al momento de acostarse fue tan efectivo como la NPH administrada una vez al día al momento de acostarse en reducir hemoglobina glucosilada y la glucemia en ayunas. Sin embargo menos pacientes tratados con Lantus® reportaron un episodio de hipoglicemia nocturna después de la titulación inicial, desde el mes 2 del estudio en adelante. Este beneficio de Lantus® fue más pronunciado en el subgrupo de pacientes que no había sido tratado previamente con insulina (Lantus®: 9,5%, insulina humana NPH: 22,8%; $p < 0,05$).

En otro estudio Fase III en pacientes con diabetes tipo 2 que no estaban usando agentes antidiabéticos orales ($n=518$), se evaluó un régimen de basal-bolos de Lantus® una vez al día al momento de acostarse o insulina humana NPH una o dos veces al día durante 28 semanas. Se usó insulina humana regular antes de las comidas a necesidad. Lantus® tuvo una efectividad similar a la insulina humana NPH una o dos veces al día en reducir la hemoglobina glucosilada y la glucemia en ayunas. Sin embargo, menos pacientes tratados con Lantus® reportaron un episodio de hipoglicemia nocturna desde el mes 2 del estudio en adelante que los pacientes tratados con insulina humana NPH dos veces al día (29,8% vs. 37,9%, $p=0,0582$).

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>INSULINA GLARGINA</p> <p>Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015</p> <p>Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.</p>
--	--

Diabetes tipo 1 en pacientes pediátricos (ver tabla 2).

En un estudio clínico aleatorizado, controlado, pacientes pediátricos (edad entre 6 y 15 años) (estudio 3003) con diabetes tipo 1 (n=349) se trataron durante 28 semanas con un régimen de insulina basal-bolos donde se empleó insulina humana regular antes de cada comida. Lantus® se administró una vez al día al momento de acostarse y la insulina humana NPH se administró una o dos veces al día. Se observaron efectos similares sobre la hemoglobina glucosilada y la incidencia de hipoglucemia en ambos grupos de tratamiento.

Diabetes tipo 1 en pacientes pediátricos (1 a 6 años).

Se realizó un estudio de grupos paralelos de 24 semanas de duración en 125 niños con Diabetes Mellitus Tipo1 cuyas edades se encontraban comprendidas entre los 1 y 6 años (61 niños de 2 a 5 años en el grupo con insulina glargina y 64 niños de 1 a 6 años en el grupo con insulina NPH), el cual comparó insulina glargina administrada una vez al día en las mañanas con insulina NPH administrada una o dos veces al día como insulina basal. Los dos grupos recibieron bolos de insulina antes de las comidas.

El objetivo principal del estudio fue comparar los dos regímenes de tratamiento en términos de hipoglucemia.

El desenlace compuesto principal consistió en: excursiones en el monitoreo continuo de la glucosa por debajo de 70 mg/dL (3,9 mM), confirmado mediante determinaciones de la glucemia por medio de glucometría (FSBG por sus siglas en inglés); otras determinaciones de glucometría < 70 mg/dL; y episodios de hipoglucemia sintomática.

En general, la relación de la tasa de eventos de este desenlace compuesto para Lantus® una vez al día comparado con NPH (administrado dos veces al día en la mayoría de pacientes), fue de 1,18 (IC 95%: 0,97 -1,44), por lo tanto, no lográndose el margen de no inferioridad de 1,15.

La tasa de eventos de hipoglucemia sintomática, es el componente más comúnmente utilizado y clínicamente relevante, del desenlace compuesto. La tasa de eventos de hipoglucemia sintomática fue numéricamente inferior en el grupo con insulina glargina, tanto en total de episodios (25,5 episodios por paciente/año, vs 33,0 para NPH) como en los episodios nocturnos (2,38 por pacientes/año vs 3,65 para NPH).

sanofi~aventis	INSULINA GLARGINA
Información para prescribir	<p>Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015</p> <p>Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.</p>

Las variables de hemoglobina glucosilada y glucemia fueron comparables en ambos grupos de tratamiento. En este estudio, no se observaron nuevas señales de seguridad.

TABLA 1. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES DESENLACES EN LOS ESTUDIOS CLINICOS
Diabetes Mellitus Tipo 1 – Adultos

Población Diabetes	Tratamiento	n ^a	Media Final del Estudio (media de cambios desde línea base)		% de pacientes con	
			Hemoglobina a glucosilada (%)	Glucosa plasmática en ayuno (mg/dl) ^b	hipoglucemia nocturna ^c –	hipoglucemia severa ^d
Uso previo de régimen de inyección basal una vez al día						
Con insulina regular humana	1x Lantus [®] .	222	7,98 (0,01)	152,8 (-16,7)	11,0% _g	0,9% _g
	1x insulina humana NPH	218	7,95 (-0,05)	147,6 (-21,8)	21,3%	5,6%
Con insulina Lispro	1x Lantus [®] .	73	7,11 (-0,25)	144,2 (-26,5)	6,8%	2,7%
	1x insulina humana NPH	69	7,46 (-0,23)	155,9 (-17,1)	9,0%	4,5%
Uso previo de régimen de inyección basal más de una vez al día						
Con insulina regular humana	1x Lantus [®] .	334	7,77 (0,06)	143,1 (23,6)g	18,9%	3,4%
	2x insulina humana NPH	345	7,69 (-0,05)	155,9 (-13,0)	21,6%	4,4%
Con insulina Lispro	1x Lantus [®] .	237	7,66 (-0,03)	144,4 (-30,6)g	9,9%	0,9%
	2x insulina humana NPH	240	7,64 (-0,05)	162,9 (-9,9)	10,0%	0,4%

a Número de pacientes aleatorizados y tratados

b Glucosa en sangre en ayunas de conversión, mmol / l x 18 = mg / dl

c Porcentaje de pacientes con diabetes tipo 1 experimentan hipoglucemia nocturna; definido como eventos que ocurren mientras duermen entre la administración de insulina a la hora de acostarse y la glucosa en sangre en ayunas, con una glucosa en sangre <36 mg / dl (2,0 mmol / l); desde el mes 2 al final del estudio

d Porcentaje de pacientes con diabetes tipo 1 que experimentan hipoglucemia severa, definida como los eventos que requieren la asistencia de otra persona, con un nivel de glucosa en sangre <36 mg / dl (2,0 mmol / l); desde el mes 2 al final del estudio

sanofi~aventis Información para prescribir	INSULINA GLARGINA Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015 Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.
---	---

e Porcentaje de pacientes con diabetes tipo 2 experimentan hipoglucemia nocturna; definido como eventos que ocurren mientras duermen entre la administración de insulina a la hora de acostarse y la glucosa en sangre en ayunas, desde el mes 2 al final del estudio

f Porcentaje de los pacientes con diabetes tipo 2 que experimentan hipoglucemia severa, definida como eventos que requieren la asistencia de otra persona; desde el mes 2 al final del estudio

g $p < 0,05$; Lantus® en comparación con la insulina humana NPH.

Diabetes Mellitus Tipo 2

Población Diabetes	Tratamiento	n ^a	Media Final del Estudio (media de cambios desde línea base)		% de pacientes	
			Hemoglobina glucosilada (%)	Glucosa plasmática en ayuno (mg/dl) ^b	hipoglucemia nocturna ^c	hipoglucemia severa ^f
Insulina en combinación con agentes antidiabéticos orales						
No uso previo de insulina	1x Lantus®.	222	8,34 (-0,65)	126,5 (-59,4)	9,5% ^g	1,8%
	1x Insulina humana NPH	204	8,24 (-0,63)	129,4 (-56,0)	22,8%	0,5%
Uso previo de insulina	1x Lantus®.	67	9,05 (0,31)	128,0 (-19,6)	19,4%	0,0%
	1x Insulina humana NPH	77	9,10 (0,42)	129,4 (-20,0)	23,7%	2,6%
Insulina sin agentes antidiabéticos orales previos						
Uso previo una vez al día Insulina basal	1x Lantus®.	52	8,07 (-0,34)	153,0 (-15,1)	13,7%	0,0%
	1x Insulina humana NPH	48	7,92 (-0,45)	142,9 (-22,3)	25,0%	0,0%
Uso previo de más de una vez al día de Insulina basal	1x Lantus®.	207	8,15 (-0,44)	138,8 (-25,4)	29,8%	0,5%
	2x Insulina humana NPH	211	7,96 (-0,61)	144,9 (-20,3)	37,9%	2,4%

sanofi~aventis	INSULINA GLARGINA
Información para prescribir	<p>Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015</p> <p>Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.</p>

TABLA 2. Diabetes Mellitus Tipo 1 en Pacientes Pediátricos.

Población Diabetes	Tratamiento	n _a	Media Final del Estudio (media de cambios desde línea base)		% de pacientes con	
			Hemoglobina glucosilada (%)	Glucosa plasmática en ayuno (mg/dl) ^b	hipoglucemia nocturna ^c	hipoglucemia severa ^f
Uso previo de régimen de inyección basal una vez al día						
Con insulina regular humana	1x Lantus®.	106	9,15 (0,52)	179.8 (-23.2)	3,8%g	8,6%
	1x Insulina humana NPH	98	9,26 (0,41)	189.2 (-14,0)	6,5%	4,3%
Uso previo de régimen de inyección basal más de una vez al día						
Con insulina regular humana	1x 1x Lantus®.	68	8,55 (0,05)	159.7 (-22,1)	5,9%g	10,3%g
	1x Insulina humana NPH	77	8,86 (0,21)	171,0 (-6,3)	1,8%	7,0%

- **Dosis diaria flexible.**

La seguridad y eficacia de Lantus® administrado antes del desayuno, antes de la comida o al momento de acostarse se evaluó en un gran estudio clínico aleatorizado y controlado. En este estudio pacientes con DMT1 (estudio G) (n=378), quienes también eran tratados con insulina lispro en las comidas, Lantus® fue administrado en diferentes momentos del día resultando en un control glucémico equivalente al del momento de acostarse.

Los datos de eficacia y seguridad de Lantus® administrado antes del desayuno o en el momento de acostarse fueron evaluados en un amplio estudio clínico aleatorizado (estudio H) (n=697) en pacientes con DMT2 no adecuadamente controlados a largo plazo con agentes orales. Todos los pacientes en este estudio también recibieron glimepirida 3 mg diarios. Lantus® administrado antes del desayuno fue al menos tan efectivo en disminuir los niveles de hemoglobina

sanofi-aventis	INSULINA GLARGINA
Información para prescribir	<p>Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015</p> <p>Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.</p>

glucosilada A1c (HbA1c) como Lantus® administrado en el momento de acostarse o insulina NPH al momento de acostarse (ver tabla 3).

TABLA 3. Dosis diaria flexible de Lantus en DMT1 (Estudio G) y en DMT2 (Estudio H).

Duration del Tratamiento Tratamiento en Combinación con:	Estudio G 24 semanas			Estudio H 24 semanas		
	Insulina Lispro			glimeperida		
	Lantus® Desayuno	Lantus® Comida	Lantus® Momento de acostarse	Lantus® Desayuno	Lantus® Momento de acostarse	NPH Momento de acostarse
Numero de sujetos tratados (ITT*)	112	124	128	234	226	227
HbA _{1c}						
Baseline media	7.56	7.53	7.61	9.13	9.07	9.09
Media Fin del Estudio	7.39	7.42	7.57	7.87	8.12	8.27
Media de Cambios desde la línea base	-0.17	-0.11	-0.04	-1.26	-0.95	-0.82
Dosis de Insulina Basal (IU)						
Media Fin del Estudio	27.3	24.6	22.8	40.4	38.5	36.8
Media de Cambios desde la línea base	5.0	1.8	1.5			
Dosis Total de insulina (IU)				NA**	NA	NA
Media Fin del Estudio	53.3	54.7	51.5			
Media de Cambios desde la línea base	1.6	3.0	2.3			

*Intención de Tratar

**No aplica

Adultos diabéticos Tipo 2. (Control glucémico)

En un estudio clínico aleatorizado, abierto, en paralelo, de 24 semanas, (Estudio J) en pacientes con DMT2 (n=756) con HbA_{1c} > 7,5% (media 8,6%) con uno o dos agentes antidiabéticos orales, Lantus® o insulina NPH, una vez al día al momento de acostarse, fue administrada adicional su régimen de tratamiento previo. Con el fin de alcanzar las metas de glucosa plasmática en ayuno ≤ 100 mg/dL, la dosis de Lantus® y de insulina NPH fue

sanofi-aventis	INSULINA GLARGINA
Información para prescribir	<p>Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015</p> <p>Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.</p>

ajustada de acuerdo con la estructura del régimen de titulación como se describe en la tabla 4.

TABLA 4. Titulación de Dosis en Estudio J

PERIODO	Dosis o ajuste
Inicio de tratamiento	10 UI/día
Ajustes adicionales cada 7 días con base en GPA (Glucosa Plasmática en Ayuno) como sigue:	
Media de GPA ≥ 180 mg/dL por al menos 2 días consecutivos y sin episodios de hipoglicemia severa o sin GP < 72 mg/dL Periodo de inicio de tratamiento	Incremento diario de dosis por 8 IU Dosis o ajuste 10 IU/día
Media de GPA ≥ 140 mg/dL y < 180 mg/dL por al menos 2 días consecutivos y sin episodios de hipoglicemia severa o sin GP < 72 mg/dL.	Incremento diario de dosis por 6 IU
Media de GPA ≥ 120 mg/dL y < 140 mg/dL por al menos 2 días consecutivos y sin episodios de hipoglicemia severa o sin GP < 72 mg/dL.	Incremento diario de dosis por 4 IU
Media de GPA > 100 mg/dL y < 120 mg/dL por al menos 2 días consecutivos y sin episodios de hipoglicemia severa o sin GP < 72 mg/dL.	Incremento diario de dosis por 2 IU
Meta de GPA ≤ 100 mg/dL	

Usando este esquema de titulación de dosis, la HbA1c fue reducida a una media de 6,96% para Lantus® y 6,97% para insulina humana NPH. Más de la mitad de los sujetos en cada grupo alcanzaron un valor de HbA1c $\leq 7\%$. (Lantus® 58,0%; NPH 57,3%), la media de dosis al final del estudio fue de 47,2 UI para Lantus® y de 41,8 UI para NPH. En el grupo tratado con Lantus®, 33,2% de los pacientes alcanzaron la meta de eficacia primaria (A1C $\leq 7\%$) en ausencia de hipoglucemia nocturna confirmada por niveles plasmáticos ≤ 72 mg/dL, comparado con 26,7% en el grupo tratado con NPH (p= 0,0486).

sanofi~aventis	INSULINA GLARGINA
Información para prescribir	Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015 Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.

Menos pacientes tratados con Lantus[®] experimentaron hipoglucemia nocturna, en comparación con los pacientes tratados con insulina NPH. Otros estudios clínicos en DMT2 (estudios E, F y G) mostraron resultados similares (ver también tabla 1) con menos hipoglucemia nocturna en los pacientes tratados con Lantus[®] que los pacientes tratados con NPH.

- **Retinopatía Diabética.**

Los efectos de Lantus[®] sobre la retinopatía diabética fueron evaluados en un gran estudio controlado con NPH a 5 años, en el cual se investigó la progresión de la retinopatía diabética por fondo de ojo utilizando un protocolo de graduación derivado del estudio ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). El objetivo primario en este estudio fue progresión por 3 o más pasos en la escala ETDRS al final del estudio. Los resultados de este análisis se muestran en la tabla abajo para ambos grupos de población Por Protocolo (primario) y Por intención de tratar (ITT), e indican no inferioridad de Lantus[®] sobre NPH en la progresión de la retinopatía diabética como evaluación de este desenlace.

Número (%) de pacientes con 3 o más pasos de progresión en la Escala ETDRS .

	Lantus [®] (%)	NPH (%)	Diferencia a,b (SE)	95% CI para diferencia
Por-protocolo	53/374 (14.2%)	57/363 (15.7%)	-1.98% (2.57%)	-7.02% to 3.06%
Intención de Tratar	63/502 (12.5%)	71/487 (14.6%)	- 2.10% (2.14%)	-6.29% to 2.09%

a= diferencia Lantus[®] – NPH

b= usando un modelo lineal generalizado (SAS GENMOD) con estratos de HbA1c en el tratamiento y línea base como variables independientemente clasificadas, con distribución binomial y función de asociación de identidad.

- **Desenlaces Psicológicos:**

Los pacientes con DMT1 tratados con régimen que incluía insulina glargina demostraron una mejoría significativa en la satisfacción con el tratamiento cuando se comparó con los pacientes en el régimen con insulina NPH. (Cuestionario Satisfacción tratamiento de la Diabetes)

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>INSULINA GLARGINA</p> <p>Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015</p> <p>Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.</p>
--	--

Estudio ORIGIN

El estudio ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention por sus siglas en Inglés) fue una investigación internacional, multicéntrica, aleatorizada, con un diseño factorial 2x 2 realizado en 12.537 pacientes con hiperglucemia en ayunas, intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico y evidencia de enfermedad cardiovascular. Los participantes fueron aleatorizados para recibir Insulina Glargina (n=6264), con titulación de glucemia en ayunas de 95 mg/dl o menor, o terapia estándar (n=6273). Al inicio del estudio la media de edad fue de 63,5 años, media de duración de la diabetes 5,8 años en el grupo con diabetes preexistente, media de HbA1c de 6,4% y la media de duración del seguimiento fue de 6,2 años.

Al final del estudio 81% de los pacientes aleatorizados a Glargina permanecían bajo tratamiento.

La mediana de HbA1c en el grupo de Glargina estuvo en un rango que vario entre 5,9% a 6,4%, y 6,2% a 6,6% en el grupo de terapia estándar a lo largo de la duración del seguimiento. La mediana de Glucemia plasmática en ayunas en el grupo de Glargina logro el objetivo (< 95 mg/dl) siguiendo dosis de titulación durante el estudio.

La tasa de hipoglucemia severa (participantes afectados por 100 participantes expuestos año) fue 1,05 para insulina Glargina y de 0,30 para el grupo de terapia estándar. En general, hipoglucemia severa fue reportada por 3,7% de los participantes durante el curso de 6 años del estudio (aproximadamente 0,6% por participante-año).

La mediana del cambio del peso corporal desde la línea de base al final de la última visita fue de 2,2 kg mayor en el grupo de Lantus® que el grupo de terapia estándar.

El objetivo primario del estudio fue evaluar el efecto de Lantus en dos desenlaces co-primarios de eficacia compuestos. El primero fue el tiempo de aparición de muerte cardiovascular (CV), infarto del miocardio (IAM) no fatal, Accidente cerebro vascular (ACV) no fatal, y el segundo fue el tiempo de aparición de cualquiera de los eventos co-primarios o procedimiento de revascularización (cardiaca, carotidea o periférica) u hospitalización por falla cardiaca.

Los desenlaces secundarios fueron:

sanofi~aventis	INSULINA GLARGINA
Información para prescribir	Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015 Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.

- Todas las causas de mortalidad
- Compuesto de desenlaces microvasculares
- Desarrollo de diabetes tipo 2, en los participantes con hiperglucemia en ayunas, intolerancia a los hidratos de carbono al inicio del estudio

Los resultados de los desenlaces primarios o secundarios, así como los resultados de cada componente del desenlace co-primario, son expuestos en dos tablas (tabla 5 para el tiempo de análisis de eventos y para el no tiempo del análisis de eventos para el desarrollo de diabetes, tabla 6)

TABLA 5: ORIGIN: Tiempo de inicio de cualquier desenlace primario o secundario

	Glargina N=6264	Terapia estándar	Glargina vs terapia estándar
	Participantes con eventos N (%)	Participantes con eventos N (%)	Hazard Ratio (95% IC)
Desenlace primario			
Muerte CV, IAM no fatal, o ACV no fatal	1041 (16.6)	1013 (16.1)	1.02 (0.94, 1.11)
Muerte CV, IAM no fatal, ACV no fatal, u hospitalización por falla cardíaca o procedimiento de revascularización.	1792 (28.6)	1727 (27.5)	1.04 (0.97, 1.11)
Desenlaces secundarios			
Todas las causas de muerte	951 (15.2)	965 (15.4)	0.98 (0.90, 1.08)
Desenlace compuesto microvascular	1323 (21.1)	1363 (21.7)	0.97 (0.90, 1.05)
Componentes del desenlace co-primario *			
Muerte CV	580 (9.3)	576 (9.2)	1.00 (0.89, 1.13)

25

sanofi~aventis	INSULINA GLARGINA
Información para prescribir	Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015 Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.

IAM (fatal o no)	336 (5.4)	326 (5.2)	1.03 (0.88, 1.19)
ACV (fatal o no)	331 (5.3)	319 (5.1)	1.03 (0.89, 1.21)
Revascularización	908 (14.5)	860 (13.7)	1.06 (0.96, 1.16)
Hospitalización por falla cardíaca	310 (4.9)	343 (5.5)	0.90 (0.77, 1.05)

*Con el componente de: fotocoagulación laser o vitrectomía o ceguera por retinopatía diabética; progresión de albuminuria; o aumento al doble de la creatinina; desarrollo o necesidad de terapia de reemplazo renal.

TABLA 6. Tasa de Incidencia de diabetes al final del estudio*

Tratamiento (n)	Lantus® (6264)	Terapia estándar (6273)
Número de participantes**	737	719
# participantes que desarrollaron diabetes (%)	182 (24.7)	224 (31.2)
Odds Ratio (95% IC)	0.72 (0.58 a 0.91)	

*Al final del estudio la prueba de carga de glucosa fue realizado 3-4 semanas posterior al retiro de LANTUS®.

**Participantes con prediabetes (hiperglucemia en ayunas o intolerancia a los hidratos de carbono) al inicio del estudio, basados en una prueba de carga de glucosa.

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en la incidencia total de cáncer (todos los tipos combinados) o de muerte por cáncer. El tiempo del primer evento por cualquier cáncer o nuevo cáncer durante el estudio fue similar entre los dos grupos de tratamiento con los respectivos HR de 0.99 (0.88, 1.11) y 0.96 (0.85, 1.09).

La participación en el ORIGIN con una mediana de aproximadamente de 6.2 años mostro que el tratamiento con Lantus® no altera el riesgo de desenlaces cardiovasculares, todas las causas de mortalidad por cáncer, cuando es comparada con una terapia estándar para disminuir glucosa. En adición, el control metabólico fue mantenido con un nivel bajo de glucemia, con un descenso en el porcentaje de participantes que desarrollaron diabetes, a un modesto costo de aumento en hipoglucemia y ganancia de peso.

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>INSULINA GLARGINA</p> <p>Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015</p> <p>Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.</p>
--	--

13. FARMACOCINETICA

Después de la inyección subcutánea de insulina glargina en sujetos sanos y pacientes diabéticos, las concentraciones séricas de insulina indicaron una absorción más lenta y mucho más prolongada y una carencia de pico en comparación con la insulina NPH humana. Las concentraciones fueron, por lo tanto, consistentes con el perfil temporal de la actividad farmacodinámica de la insulina glargina.

Después de la inyección subcutánea de 0,3 UI/Kg de insulina glargina en pacientes diabéticos, se ha demostrado un perfil concentración-tiempo plano; esto se refleja también en el amplio rango de valores de tmax (entre 1,5 y 22,5 horas) comparado con el de NPH (2,5 a 10,0 horas).

Cuando se administra por *vía intravenosa*, los perfiles de concentración y la vida media de eliminación aparente de la insulina glargina y la insulina humana fueron comparables.

No hubo diferencias relevantes en los niveles séricos de insulina después de la administración de insulina glargina en el abdomen, el deltoides o el muslo.

Insulina glargina tiene menos variabilidad intra e interindividual en el perfil farmacocinético comparado con la insulina humana ultralenta.

Después de la inyección subcutánea de Lantus® en individuos sanos y en pacientes diabéticos, la insulina glargina se metaboliza rápidamente a nivel de la terminación carboxilo de la cadena Beta con la formación de dos metabolitos activos: M1 (21A-Gly- insulina) y M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina). En el plasma, el principal compuesto circulante es el metabolito M1. La exposición a M1 se incrementa en relación con la dosis de Lantus® administrada. Los hallazgos farmacocinéticos y farmacodinámicos señalan que el efecto de la inyección subcutánea de Lantus®, depende principalmente de la exposición a M1. Insulina glargina y el metabolito M2, no se detectaron en la inmensa mayoría de sujetos y, cuando se detectaron sus concentraciones fueron independientes de la dosis de Lantus® administrada.

- **Poblaciones Especiales:**

Edad y Género: La información en relación con los efectos de la edad y género en la farmacocinética de insulina glargina no está disponible. Sin embargo, un gran estudio clínico

sanofi~aventis Información para prescribir	INSULINA GLARGINA Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015 Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.
---	---

con un análisis por subgrupos basado en edad y género no indicó diferencia alguna en seguridad y eficacia en los pacientes tratados con Lantus® en comparación con toda la población del estudio. Lo mismo para pacientes tratados con NPH.

Fumadores: En estudios clínicos el análisis por subgrupos no mostró diferencias en seguridad y eficacia de insulina glargina entre los grupos de fumadores y la población total del estudio. Lo mismo para insulina NPH.

Obesidad: En estudios clínicos el análisis por subgrupos basado en IMC no mostró diferencias en seguridad y eficacia de insulina glargina en este grupo de pacientes comparado con la población total del estudio. Lo mismo para insulina NPH.

Niños: La farmacocinética en niños con edades entre los 2 y los 6 años, con diabetes tipo 1 se evaluó en un estudio clínico (ver sección 12). Los niveles plasmáticos “valle” de insulina glargina y sus principales metabolitos M1 y M2, fueron determinados en niños tratados con insulina glargina, revelando unos patrones plasmáticos de concentración similares a los de los adultos, y proporcionando evidencia de la ausencia de acumulación de insulina glargina o sus metabolitos con la administración crónica.

14. INFORMACION DE SEGURIDAD PRECLINICA

- **Toxicidad Aguda**

La toxicidad aguda de insulina glargina administrada intravenosa o subcutánea fue evaluada en ratones y ratas. La DL50 (Dosis Letal) en cada especie estuvo en el rango de ≥ 1000 UI/Kg.

- **Toxicidad Crónica**

En dosis repetidas subcutáneas los estudios de insulina glargina en ratones, ratas y perros únicamente se observaron los efectos farmacodinámicos esperados.

- **Carcinogenicidad**

Se realizaron estudios a dos años de carcinogenicidad en ratas y ratones. Los resultados no indicaron riesgo para los humanos.

- **Genotoxicidad**

sanofi~aventis Información para prescribir	INSULINA GLARGINA Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015 Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.
---	---

Insulina glargina no fue mutagénica en pruebas para la detección de mutación de genes en bacterias y células mamíferas y en pruebas para la detección de aberraciones cromosómicas.

- **Alteraciones en la Fertilidad:**
 - **Toxicidad en la reproducción**

En un estudio de embriotoxicidad en ratas, se presentó hipoglucemia materna más no toxicidad. Insulina glargina no fue embriotóxica ni teratogénica.

En un estudio de embriotoxicidad en conejos fue observada toxicidad materna (shock hipoglucémico, muerte intrauterina) y embriofetal debido a hipoglucemia, incluyendo solo anomalías en los grupos de dosis media y altas. Efectos similares se observaron con una insulina comercializada de acción intermedia.

En un estudio combinado de fertilidad pre y posnatal en ratas, se observó toxicidad materna debida a hipoglucemia dosis dependiente. Algunas muertes y consecuentemente una reducción de la tasa de crianza ocurrió solamente en el grupo de altas dosis. Efectos similares fueron obtenidos con una insulina comercializada de acción intermedia.

- **Tolerancia Local**

Los estudios con la administración subcutánea, intramuscular e intravenosa y paravenosa en conejos, no indicaron riesgo para el uso de insulina glargina en humanos.

- **Inmunogenicidad**

Los estudios estándar de inmunogenicidad realizados en cerdos, conejos y cerdos de guinea indican similar o menor potencial inmunogénico con insulina glargina que con insulina humana en estas especies.

15. COMPATIBILIDADES E INCOMPATIBILIDADES

Ver Dosis y Administración

16. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y VIDA UTIL

Viales, cartuchos y sistemas de cartuchos no abiertos/ no usados:

sanofi~aventis	INSULINA GLARGINA
Información para prescribir	<p>Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015</p> <p>Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.</p>

Lantus® debe ser almacenado entre +2°C y + 8 °C (esto es, en el refrigerador) y protegido de la luz. No permitir que la insulina se congele. Debe desecharse en caso de congelación.

No almacenar Lantus® en el congelador o cerca de un paquete de congelación.

Abiertos o en uso:

No permitir que la insulina se congele. Descartar en caso de congelación.



Aplica para viales de 10 mL, así como para cartuchos de 3 mL y sistemas de cartuchos.

Viales abiertos de 10 mL, cartuchos y sistemas de cartuchos, tanto refrigerados como no refrigerados deben descartarse después de 28 días (4 semanas) a partir de su primer uso. Si no es posible refrigerarlos, un vial de 10 mL abierto o cartuchos o sistemas de cartuchos de Lantus® pueden ser mantenidos sin refrigerar por máximo 28 días protegidos de calor directo y de la luz, siempre y cuando la temperatura no sea mayor a 30 °C.

Los viales de 10 mL, los cartuchos y los sistemas de 3 mL no refrigerados, en uso o no, deben ser descartados después de un periodo de 28 días (4 semanas).

Si el cartucho o el sistema permanecen en un dispositivo, este no debe ser puesto en el refrigerador.

Las condiciones de almacenamiento se resumen en la siguiente tabla:

	Sin usar (sin abrir) Refrigerados	Sin usar (sin abrir) Temperatura inferior a 30°C	En uso (Abiertos) (Ver Temperatura Abajo)
Viales de 10 mL	Hasta fecha de expiración	28 días	28 días Refrigerado o a temperatura inferior a 30°C
Sistema de cartuchos 3 mL	Hasta fecha de expiración	28 días	28 días Refrigerado o a T° inferior a 30°C
Cartucho de 3 mL insertado dentro de Clik Star™			28 días únicamente a temperatura inferior a 30°C (No refrigerado).

Vida útil

Vial por 10 mL: 3 años.

Cartuchos: 3 años.

sanofi~aventis Información para prescribir	INSULINA GLARGINA Versión actualizada CCDS V18 – LRC 5 de Agosto 2.015 + CCDS V17 LRC 9 de Mayo 2.014. Revisión Octubre 2.015 Reemplaza versión CCDS V16 – LRC – de 23 de Julio de 2013.
---	---

17. PREPARACION Y MANIPULACION

Inspeccione el vial o cartucho con anterioridad. Sólo debe usarse si la solución es clara, incolora, sin partículas sólidas visibles, y si tiene apariencia similar a la del agua.

18. INFORMACIÓN AL PACIENTE:

Se han reportado confusiones accidentales entre insulina glargina y otras insulinas. Para evitar errores en la medicación entre insulina glargina y otras insulinas, los pacientes deben ser instruidos en cuanto a la importancia de verificar siempre en la etiqueta el nombre de la insulina antes de cada aplicación.

18. PRESENTACIÓN COMERCIAL

Caja por 1 cartucho de 3ml para uso con AutoPen® o ClikStar®, SoloStar® por 1 cartucho: Registro sanitario INVIMA 2011 M-0000384 R1.

Caja por un vial de 10 ml, Registro sanitario INVIMA 2011 M-0000394 R1

ClikStar® INVIMA 2010DM- 0005521

AutoPen® INVIMA 2008DM-0001577