

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

Información para el Médico

SPC25JUN14

Industria Francesa

BASAGLAR
 INSULINA GLARGINA
 (Origen ADN recombinante)
 100 U/mL
 Solución Inyectable
 Vía Subcutánea

BASAGLAR KwikPen™
 INSULINA GLARGINA
 (Origen ADN recombinante)
 100 U/mL
 Solución Inyectable
 Vía Subcutánea

En Argentina: Venta bajo receta.

DESCRIPCIÓN

BASAGLAR es una formulación en solución transparente e incolora. El producto terminado se presenta en un cartucho de vidrio de 3 mL con sellado de disco elastomérico y émbolo para administración mediante inyección subcutánea.

BASAGLAR KwikPen™ es una formulación en solución transparente e incolora. El producto terminado se presenta en un inyector (dispositivo) prellenado, descartable de 3 mL para administración mediante inyección subcutánea.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada mL contiene:

Insulina Glargina.....	100 unidades (equivalente a 3,64 mg).
<u>Excipientes:</u>	
Glicerina.....	17 mg.
Metacresol.....	2,7 mg.
Óxido de zinc.....	(equivalente a 0,03 mg de Zn ²⁺) 0,019 mg
Solución de ácido clorhídrico al 10%.....	ajuste del pH.
Solución de hidróxido de sodio al 10%.....	ajuste del pH.
Agua para inyección.....	c.s. para 1 mL.

La insulina glargina se obtiene por tecnología de ADN recombinante de *Escherichia coli*.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

Para los cartuchos de BASAGLAR

Cada cartucho contiene 3 mL de solución inyectable, equivalentes a 300 unidades.

Para los inyectores (dispositivos) prellenados BASAGLAR KwikPen™

Cada inyector (dispositivo) prellenado contiene 3 mL de solución inyectable, equivalentes a 300 unidades.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, insulinas y análogos para inyección, de acción prolongada. Código ATC: A10A E04.

INDICACIONES

Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La insulina glargina es un análogo de la insulina humana diseñado para que tenga baja solubilidad a un pH neutro. Es completamente soluble al pH ácido de la solución inyectable de BASAGLAR (pH 4). Tras su inyección en el tejido subcutáneo, la solución ácida es neutralizada, dando lugar a la formación de microprecipitados a partir de los cuales se liberan continuamente pequeñas cantidades de insulina glargina, proporcionando un suave y predecible perfil de concentración/tiempo sin pico, con una duración de acción prolongada.

La insulina glargina se metaboliza en 2 metabolitos activos M1 y M2 (ver sección **Propiedades farmacocinéticas**).

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

Unión al receptor de IGF-1: la afinidad de la insulina glargina por el receptor de IGF-1 humano es aproximadamente de 5 a 8 veces mayor que la afinidad por dicho receptor de la insulina humana (pero aproximadamente de 70 a 80 veces menor que la afinidad del IGF-1 por el receptor de IGF-1),

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

mientras que M1 y M2 se unen al receptor de IGF-1 con una afinidad ligeramente inferior en comparación con la insulina humana.

La concentración terapéutica total de insulina (insulina glargina y sus metabolitos) encontrada en pacientes diabéticos tipo 1 fue marcadamente menor que la que sería necesaria para una ocupación semimáxima del receptor de IGF-1 y consecuentemente la activación de la vía mitogénica-proliferativa iniciada por el receptor de IGF-1. Las concentraciones fisiológicas de IGF-1 endógeno pueden activar la vía mitogénica-proliferativa; sin embargo, las concentraciones terapéuticas encontradas en la terapia con insulina, incluida la terapia con BASAGLAR, son considerablemente menores que las concentraciones farmacológicas necesarias para activar la vía del IGF-1.

Efectos farmacodinámicos

La actividad principal de la insulina, incluida la insulina glargina, es la regulación del metabolismo de la glucosa. La insulina y sus análogos reducen los niveles de glucemia mediante la estimulación de la captación periférica de glucosa, especialmente por parte del músculo esquelético y del tejido adiposo, y la inhibición de la producción hepática de glucosa. La insulina inhibe la lipólisis en el adipocito, inhibe la proteólisis y estimula la síntesis de proteínas.

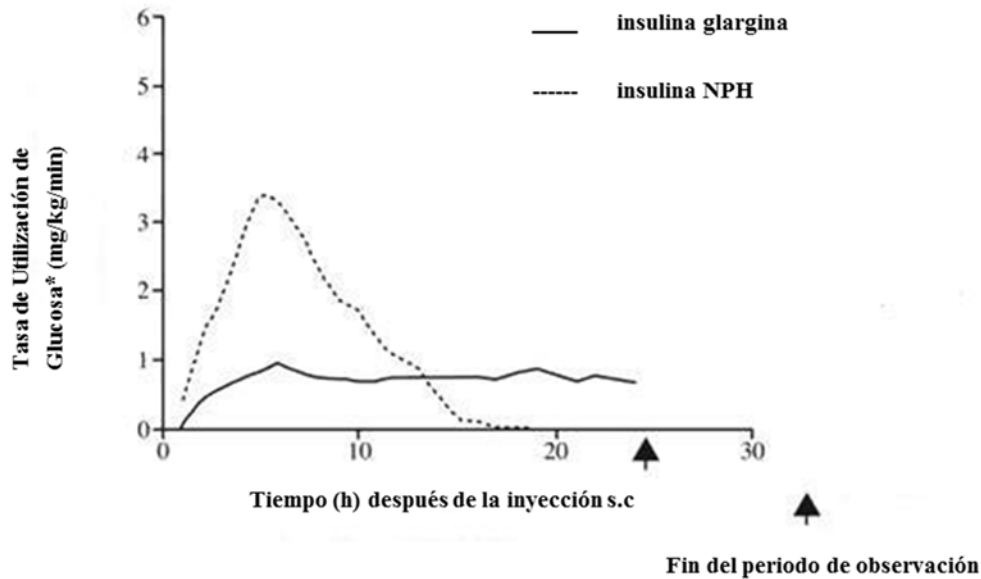
En ciertos estudios clínicos farmacológicos, la insulina glargina y la insulina humana por vía intravenosa han demostrado ser equipotentes cuando se administran a las mismas dosis. Como ocurre con todas las insulinas, el curso temporal de acción de la insulina glargina puede verse afectado por el ejercicio físico y otras variables.

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 acción fue suave y sin pico, y la duración de su efecto fue prolongada.

El siguiente gráfico muestra los resultados de un estudio en pacientes:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

Figura 1: Perfil de actividad en pacientes diabéticos tipo 1



*determinada como la cantidad de glucosa perfundida para mantener niveles plasmáticos de glucosa constantes (valores medios horarios).

La duración de acción más prolongada de la insulina glargina subcutánea está relacionada directamente con su menor tasa de absorción y respalda su administración una vez al día. El curso temporal de acción de la insulina y de los análogos de la insulina tales como la insulina glargina puede variar considerablemente en diferentes personas o dentro de la misma persona.

En un estudio clínico, los síntomas de hipoglucemia o las respuestas de contrarregulación hormonal fueron similares tras la administración intravenosa de insulina glargina e insulina humana, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con diabetes tipo 1.

Eficacia y seguridad clínica

Los efectos de insulina glargina (administrado una vez al día) sobre la retinopatía diabética se evaluaron en un ensayo de 5 años de duración, abierto, controlado frente a insulina NPH (administrada 2 veces al día), en 1024 pacientes con diabetes tipo 2, en los que se evaluó la progresión de retinopatía en tres o más grados en la escala del Estudio para el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética (ETDRS, por sus siglas en Inglés) mediante fotografía de fondo de ojo. No

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

se han observado diferencias significativas en la progresión de la retinopatía diabética al comparar insulina glargina frente a insulina NPH.

El estudio ORIGIN (por sus siglas en Inglés, Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) fue un estudio de diseño factorial 2x2, aleatorizado, multicéntrico realizado en 12.537 participantes con alto riesgo cardiovascular (CV) con alteración de la glucosa en ayunas (IFG) o alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT) (12% de los participantes) o diabetes mellitus tipo 2 tratados con ≤ 1 antidiabético oral (88% de los participantes). Los participantes fueron aleatorizados (1:1) para recibir insulina glargina (n = 6.264), titulada (ajustada) hasta alcanzar unos valores de Glucemia en ayunas (FPG) ≤ 95 mg/dL (5,3 mM), o tratamiento estándar (n = 6.273).

La primera de las dos variables principales de eficacia fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de muerte CV, infarto de miocardio (IM) no mortal, o ictus no mortal y la segunda variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la aparición de cualquiera de los primeros acontecimientos de la primera variable principal, o procedimientos de revascularización (coronaria, carótida o periférica) u hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Las variables secundarias incluyen todas las causas de mortalidad y una variable compuesta microvascular.

Insulina glargina no alteró el riesgo relativo de enfermedad CV y mortalidad CV cuando se comparó con el tratamiento estándar. No existieron diferencias entre insulina glargina y el tratamiento estándar para las dos variables principales; ni para cualquier componente de la variable compuesta; para la mortalidad por cualquier causa; ni para la variable compuesta microvascular.

La dosis media de insulina glargina al final del estudio fue 0,42 U/kg. Al inicio los participantes tuvieron un valor de mediana de HbA1c de 6,4% y valores de medianas de HbA1c durante el tratamiento que oscilaron del 5,9 al 6,4% en el grupo de insulina glargina, y del 6,2% al 6,6% en el grupo de tratamiento estándar durante la duración del seguimiento. Las tasas de hipoglucemia grave (casos por 100 participantes/año de exposición) fueron 1,05 para insulina glargina y 0,30 para el grupo de tratamiento estándar y las tasas de hipoglucemia no grave confirmadas fueron 7,71 para insulina glargina y 2,44 para el grupo de tratamiento estándar. Durante el transcurso de los 6 años del estudio, el 42% del grupo de insulina glargina no experimentó ninguna hipoglucemia.

En la última visita del tratamiento, hubo un incremento medio del peso corporal desde el valor basal de 1,4 kg en el grupo de insulina glargina y un decrecimiento medio de 0,8 kg en el grupo de tratamiento estándar.

Población pediátrica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

En un ensayo clínico controlado, aleatorizado, pacientes pediátricos (de edades comprendidas entre 6 y 15 años) con diabetes tipo 1 (n = 349) fueron tratados durante 28 semanas con una pauta de insulina basal en bolus donde se utilizó insulina regular humana antes de cada comida. Se administró insulina glargina una vez al día a la hora de acostarse e insulina humana NPH una o dos veces al día. En ambos grupos de tratamiento se observaron efectos similares sobre la hemoglobina glucosilada y la incidencia de hipoglucemia sintomática, sin embargo la glucosa plasmática en ayunas disminuyó más con respecto a los valores basales en el grupo de insulina glargina que en el grupo de NPH. También hubo menos hipoglucemias graves en el grupo de insulina glargina. Ciento cuarenta y tres de los pacientes tratados con insulina glargina en este estudio continuaron en tratamiento con insulina glargina en una extensión no controlada del estudio, con una duración media de seguimiento de 2 años. No se observaron nuevas señales de seguridad durante esta extensión de tratamiento con insulina glargina.

Un estudio cruzado que compara insulina glargina más insulina lispro con insulina humana regular más NPH (cada tratamiento se administró durante 16 semanas en orden aleatorio) se realizó también en 26 adolescentes de 12 a 18 años, con diabetes tipo 1. Como en el estudio pediátrico descrito anteriormente, la reducción de la glucosa plasmática en ayunas con respecto a los valores basales fue mayor en el grupo de insulina glargina que en el grupo de NPH. Los cambios de HbA1c con respecto a los valores basales fueron similares en ambos grupos de tratamiento; sin embargo los niveles de glucosa en sangre registrados durante la noche fueron significativamente más altos en el grupo de insulina glargina/lispro que en el grupo NPH/regular, con un nadir medio de 5,4 mM vs 4,1mM. Consecuentemente las incidencias de hipoglucemia nocturnas fueron del 32 % en el grupo insulina glargina/lispro vs 52 % en el grupo NPH/regular.

Un estudio de grupos paralelos se realizó en 125 niños con diabetes mellitus tipo 1 de edades comprendidas entre 2 y 6 años durante 24 semanas, comparando insulina glargina administrada una vez al día por la mañana con insulina NPH administrada una o dos veces al día como insulina basal. Ambos grupos recibieron insulina en bolo antes de las comidas. El objetivo primario de demostrar la no inferioridad de la insulina glargina frente a NPH en todas las hipoglucemias no se alcanzó y hubo una tendencia al incremento de eventos hipoglucémicos con insulina glargina [ratio tasa insulina glargina: NPH (IC del 95%) = 1,18 (0,97 – 1,44)]. La glicohemoglobina y variabilidades de glucosa fueron comparables en ambos grupos de tratamiento. No se observaron nuevos signos de seguridad en este estudio.

Propiedades farmacocinéticas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

Absorción

En sujetos sanos y en pacientes diabéticos, las concentraciones séricas de insulina indicaron una absorción más lenta y mucho más prolongada y mostraron la ausencia de pico tras la inyección subcutánea de insulina glargina en comparación con la insulina NPH humana. Las concentraciones fueron así consistentes con el perfil temporal de la actividad farmacodinámica de la insulina glargina.

La figura 1 anterior muestra los perfiles de actividad en función del tiempo de la insulina glargina y de la insulina NPH.

La inyección de insulina glargina una vez al día alcanza niveles de estado estacionario 2 – 4 días después de la primera dosis.

Biotransformación

Después de la inyección subcutánea en pacientes diabéticos, la insulina glargina es metabolizada rápidamente en 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). El principal compuesto circulante en plasma, es el metabolito M1. La exposición a M1 incrementa con la dosis administrada de insulina glargina. Los hallazgos farmacocinéticos y farmacodinámicos indican que el efecto de la inyección subcutánea de insulina glargina se basa principalmente en la exposición a M1. En la mayoría de los sujetos no se detectaron insulina glargina y su metabolito M2 y cuando fueron detectados, sus concentraciones fueron independientes de la dosis administrada de insulina glargina.

Eliminación

Cuando se administraron por vía intravenosa la semivida de eliminación de la insulina glargina y de la insulina humana eran comparables.

Poblaciones especiales

En ciertos estudios clínicos, los análisis de subgrupos basados en la edad y el sexo no indicaron diferencia alguna en la seguridad ni en la eficacia en pacientes tratados con insulina glargina en comparación con toda la población del estudio.

Población pediátrica

La farmacocinética se evaluó en un estudio clínico en niños de 2 años a menores de 6 años con diabetes mellitus tipo 1 (ver sección **Propiedades farmacodinámicas**). Los niveles mínimos en plasma de insulina glargina y sus principales metabolitos M1 y M2 se midieron en niños tratados con insulina glargina, mostrando patrones de concentración plasmática similares a los encontrados

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

en adultos y sin mostrar evidencia de acumulación de insulina glargina o sus metabolitos con dosificación crónica.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

BASAGLAR contiene insulina glargina, un análogo de la insulina, y presenta una duración de acción prolongada.

BASAGLAR debe administrarse una vez al día a cualquier hora pero todos los días a la misma hora.

La pauta posológica (dosis y horario) de BASAGLAR se debe ajustar de manera individual. En pacientes con diabetes tipo 2, BASAGLAR también se puede administrar junto con antidiabéticos orales.

La potencia de este medicamento se expresa en unidades. Estas unidades son exclusivas de insulina glargina y no son las mismas que las UI o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina (ver sección **Propiedades farmacodinámicas**).

Poblaciones especiales

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.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución de su metabolismo.

Insuficiencia hepática

Proposed Truth Copy for Submission
V4.0 (12AGO14)

8/22

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

En pacientes con insuficiencia hepática, las necesidades de insulina pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y la disminución del metabolismo de la insulina.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de insulina glargina ha sido establecida en adolescentes y niños de 2 años y mayores. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones **Propiedades farmacodinámicas, Propiedades farmacocinéticas y REACCIONES ADVERSAS**.

La seguridad y eficacia de insulina glargina no ha sido establecida en niños menores de 2 años. No hay datos disponibles.

Cambio de otras insulinas a BASAGLAR

Al cambiar de un régimen de tratamiento con una insulina de acción intermedia o prolongada a un régimen con BASAGLAR, se puede requerir un cambio de la dosis de la insulina basal y el tratamiento antidiabético concomitante puede requerir un ajuste (dosis e intervalos de las insulinas regulares o de los análogos de la insulina de acción rápida adicionales, o la dosis de los agentes antidiabéticos orales).

Los pacientes que vayan a modificar su pauta de insulina basal de insulina NPH dos veces al día a una única dosis diaria con BASAGLAR, deben reducir su dosis diaria de insulina basal entre un 20 y un 30% durante las primeras semanas de tratamiento, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia nocturna y matutina. Durante las primeras semanas, esta disminución debe compensarse, al menos en parte, con un incremento de la insulina en las horas de las comidas, debiendo ajustar esta pauta posteriormente de forma individual.

Como con otros análogos de la insulina, los pacientes tratados con dosis elevadas de insulina a causa de la presencia de anticuerpos anti-insulina humana pueden experimentar una mejor respuesta con BASAGLAR.

Durante el cambio de la insulina y en las semanas siguientes se recomienda establecer un estrecho control metabólico.

Con la mejora del control metabólico y el incremento resultante de la sensibilidad a la insulina puede ser necesario un nuevo ajuste de la dosis pautada. También puede requerirse un ajuste de la dosis, por ejemplo, si cambia el peso, el estilo de vida del paciente, el horario de administración de la dosis de insulina o si surgen otras circunstancias que puedan inducir una mayor sensibilidad a la hipoglucemia o hiperglucemia (ver sección **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**).

Forma de administración

Proposed Truth Copy for Submission
V4.0 (12AGO14)

9/22

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

BASAGLAR se administra por vía subcutánea.

BASAGLAR no se debe administrar por vía intravenosa. La prolongada duración de la acción de insulina glargina depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea habitual puede provocar una hipoglucemia grave.

No existen diferencias clínicamente relevantes en los niveles séricos de insulina o de glucosa tras la administración de insulina glargina en el abdomen, en el muslo o en el deltoides. Hay que cambiar los puntos de inyección, dentro de un área de aplicación determinada, de una inyección a otra.

BASAGLAR no debe mezclarse con ninguna otra insulina ni debe diluirse. Su mezcla o dilución pueden modificar su perfil de acción/tiempo y la mezcla puede provocar su precipitación.

Para más información acerca de la manipulación, ver sección **INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN**.

Antes de usar BASAGLAR KwikPen™, las Instrucciones de Uso incluidas en el Manual del Usuario que acompaña el inyector (dispositivo) prellenado deben leerse cuidadosamente (ver sección **INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN**).

INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

BASAGLAR no debe mezclarse con otra insulina o diluirse. La mezcla o dilución puede cambiar su tiempo/perfil de acción y la mezcla puede formar precipitados.

Inyectores (Dispositivos) de insulina

Los cartuchos de BASAGLAR deben utilizarse únicamente con los inyectores (dispositivos) recomendados para cartuchos de insulina Lilly (ver sección **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**).

El inyector (dispositivo) debe utilizarse tal y como se recomienda en el Manual del Usuario que acompaña a dicho inyector (dispositivo).

Las instrucciones del fabricante para el uso del inyector (dispositivo) deben seguirse cuidadosamente al cargar el cartucho, insertar la aguja y administrar la inyección de insulina.

Si el inyector (dispositivo) de insulina está dañado, o no funciona correctamente (debido a defectos mecánicos), debe descartarse y utilizar un inyector (dispositivo) de insulina nuevo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

Si el inyector (dispositivo) no funciona correctamente [ver las instrucciones de uso del inyector (dispositivo)], la solución puede extraerse del cartucho con una jeringa (adecuada para una insulina de 100 unidades/mL) e inyectarse.

Es importante que las jeringas no contengan trazos de ningún otro material.

Cartucho

Hay que inspeccionar el cartucho antes de usarlo. Sólo se debe usar si la solución es transparente, incolora, carece de partículas sólidas visibles, y si presenta una consistencia acuosa. Dado que BASAGLAR™ es una solución, no necesita re-suspensión antes de su uso. Antes de la inyección deben eliminarse del cartucho las burbujas de aire que se formen [ver las instrucciones de uso del inyector (dispositivo)].

Los cartuchos vacíos no deben rellenarse. Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre insulina glargina y otras insulinas (ver sección **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**).

BASAGLAR KwikPen™

Inspeccionar el inyector (dispositivo) prellenado antes de usarlo. Sólo se debe utilizar si la solución es transparente, incolora, carece de partículas sólidas visibles, y si presenta una consistencia acuosa. Dado que BASAGLAR es una solución, no necesita re-suspensión antes de su uso.

BASAGLAR no debe mezclarse con otra insulina o diluirse. La mezcla o dilución puede cambiar su tiempo/perfil de acción y la mezcla puede formar precipitados.

Los inyectores (dispositivos) vacíos nunca deben reutilizarse y deben descartarse de forma segura.

Para prevenir la posible transmisión de enfermedades, cada inyector (dispositivo) debe utilizarse exclusivamente por un solo paciente.

Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre insulina glargina y otras insulinas (ver sección **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

Manejo del inyector (dispositivo)

Se debe aconsejar al paciente que lea detenidamente las instrucciones de uso incluidas en el Manual del Usuario que acompaña al inyector (dispositivo) prellenado antes de utilizar BASAGLAR KwikPen™.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección **FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

BASAGLAR no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. En cambio, se recomienda en estos casos el uso de insulina regular administrada por vía intravenosa.

Si el control de la glucemia no es óptimo o si el paciente muestra tendencia a episodios hiperglucémicos o hipoglucémicos, antes de considerar el ajuste de la dosis de insulina es esencial revisar el grado de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, los puntos y las técnicas oportunas de inyección, y todos los demás factores relevantes.

Cambiar a un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Cambios de concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, de acción prolongada, etc.), origen (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación puede necesitar un cambio de dosis.

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos anti-insulina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos anti-insulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiper o a la hipoglucemia (ver sección **REACCIONES ADVERSAS**).

Hipoglucemia

El momento de incidencia de la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas empleadas y puede, por tanto, cambiar cuando se modifica el régimen de tratamiento. Dado que insulina glargina proporciona insulina basal de forma más continuada, se puede esperar que la hipoglucemia nocturna sea menor, aunque la matutina será mayor.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

Hay que tener especial cuidado, y es recomendable intensificar el control de la glucemia, 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 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 subsiguiente a la hipoglucemia).

Los pacientes deben conocer las circunstancias en que los síntomas de alarma de hipoglucemia se ven reducidos. Los síntomas de alarma 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,
- después de cambiar 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 **Interacción con Otras Especialidades Farmacéuticas y Otras Formas de Interacción**).

Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia grave (y posiblemente la pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de su hipoglucemia.

El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea 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.

El cumplimiento por parte del paciente de la dosis prescrita, el régimen dietético, la correcta administración de 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 ellos se incluyen:

- el cambio del área de inyección,
- el incremento de la sensibilidad a la insulina (p.ej. al eliminar factores de estrés),
- el ejercicio físico desacostumbrado, aumentado o prolongado,
- una enfermedad intercurrente (p.ej. vómitos, diarrea),
- ingesta inadecuada de alimentos,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

- 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 en concomitancia con ciertos productos medicinales.

Enfermedades intercurrentes

Las enfermedades intercurrentes exigen una intensificación del control metabólico. 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 interrumpir completamente la administración de insulina.

Inyectores (dispositivos) a utilizar con los cartuchos de BASAGLAR

Los cartuchos sólo deben utilizarse con los inyectores (dispositivos) recomendados para cartuchos de insulina Lilly y no deben utilizarse con ningún otro inyector (dispositivo), ya que la exactitud de la dosis no ha sido comprobada con otros inyectores (dispositivos).

Errores de medicación

Se han notificado errores de medicación, en los cuales se han administrado de forma accidental otras insulinas, en particular insulinas de acción corta, en lugar de insulina glargina. Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre BASAGLAR y otras insulinas.

Combinación de BASAGLAR con pioglitazona

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utilizó pioglitazona en combinación con insulina, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona y BASAGLAR. 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.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera, esencialmente “exento de sodio”.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

Interacción con Otras Especialidades Farmacéuticas y Otras Formas de Interacción

Diversas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de la dosis de insulina glargina.

Entre las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia se cuentan los medicamentos antidiabéticos orales, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la disopiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores de la mono amino-oxidasa (MAO), la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos, los análogos de la somatostatina 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 fenotiacina, la somatotropina, los agentes 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 una hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como los betabloqueantes, la clonidina, la guanetidina o la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden atenuarse o desaparecer.

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición de la insulina glargina durante el embarazo en estudios clínicos controlados. Gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (resultado de más de 1000 embarazos) indican que la insulina glargina no produce efectos adversos específicos sobre el embarazo y ni malformaciones específicas ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción.

El uso de BASAGLAR puede ser considerado durante el embarazo, si fuera necesario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

Es esencial que las pacientes con diabetes preexistente o gravídica mantengan un buen control metabólico durante la gestación para prevenir consecuencias adversas asociadas con la 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 un control cuidadoso 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 niños/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 sugieren efectos perjudiciales directos en términos de fertilidad.

Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

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 un trastorno visual. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en que estas capacidades sean de especial importancia (p.ej. conducir un automóvil o manejar 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 de la capacidad para percibir los síntomas de aviso de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Deberá considerarse la conveniencia de conducir o manejar máquinas en estas circunstancias.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia, que es, por lo general, la reacción adversa más frecuente de la terapia 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 término MedDRA preferente de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y en orden decreciente de incidencia, las siguientes reacciones adversas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

relacionadas, procedentes de ensayos clínicos (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema MedDRA de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico					
Reacciones alérgicas				X	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hipoglucemia	X				
Trastornos del sistema nervioso					
Disgeusia					X
Trastornos oculares					
Trastorno Visual				X	
Retinopatía				X	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Lipohipertrofia		X			
Lipoatrofia			X		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Mialgia					X
Trastornos generales y					

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

alteraciones en el lugar de administración					
Reacciones en el punto de inyección		X			
Edema				X	

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 lesiones neurológicas. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden producir un desenlace fatal.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contra-regulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contra-regulación 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 acompañarse, por ejemplo, de reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock, pudiendo poner en peligro la vida del paciente.

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos anti-insulina. En estudios clínicos se observaron anticuerpos que presentaban reacción cruzada con la insulina humana y la insulina glargina, con la misma frecuencia tanto en los grupos de tratamiento con insulina-NPH como con insulina glargina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos anti-insulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiper o a la hipoglucemia.

Trastornos oculares

Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar un trastorno 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

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

Al igual que con cualquier terapia insulínica, se puede producir una lipodistrofia en el punto de inyección que retrase la absorción local de la insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de una misma área de inyección puede ser útil para reducir o evitar estas reacciones.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Reacciones en el punto de inyección que 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.

Raras veces, la insulina puede ocasionar retención de sodio y edema, especialmente si se mejora un control metabólico previo deficiente, con un tratamiento insulínico intensivo.

Población pediátrica

En general, el perfil de seguridad en niños y adolescentes (≤ 18 años) es similar al perfil de seguridad en adultos.

Las notificaciones de reacciones adversas recibidas después de los estudios post-comercialización incluyeron relativamente más frecuentemente reacciones en el lugar de inyección (dolor en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección) y reacciones en la piel (erupción, urticaria) en niños y adolescentes (≤ 18 años) que en adultos.

No se dispone de datos de seguridad en estudios clínicos en niños menores de 2 años.

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 de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.

INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

SOBREDOSIS**Síntomas**

La sobredosis de insulina puede dar lugar a hipoglucemia grave y, en ocasiones, de larga duración que puede producir riesgo para la vida del paciente.

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 necesaria una ingesta mantenida de carbohidratos y someter al paciente a observación porque la hipoglucemia puede recurrir tras una aparente recuperación clínica.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones

En Paraguay: En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al servicio de toxicología del Hospital de Emergencias Médicas. Teléfonos: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

En Uruguay: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología, tel. 1722

CONSERVACIÓN**Envases no usados (cerrados):**

Conservar en refrigeración (entre 2°C a 8°C). No congelar.

No colocar BASAGLAR cerca del compartimento del congelador o junto a un acumulador de frío.

Conserve el cartucho en su estuche para protegerlo de la luz.

Conserve el inyector (dispositivo) prellenado en su estuche para protegerlo de la luz.

Envases en uso (tras la primera utilización):

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

El medicamento puede conservarse durante un máximo de 28 días a temperatura ambiente no mayor a 30°C. Protéjase de la luz y el calor directo. Los inyectores (dispositivos) en uso no deben guardarse en el refrigerador.

La tapa del inyector (dispositivo) debe ponerse después de cada inyección para protegerlo de la luz.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACIONES

Para los cartuchos de BASAGLAR

Cajas conteniendo **X** cartuchos de 3 mL.

Para los inyectores (dispositivos) BASAGLAR KwikPen™

Cajas conteniendo **X** inyectores (dispositivos) prellenados, descartables de 3 mL.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de cajas.

Las agujas no se incluyen en la caja.

Fabricado por Lilly France, 2 Rue du Colonel Lilly - 67640 Fegersheim - Francia.

Lilly®, BASAGLAR y BASAGLAR KwikPen™ son marcas registradas propiedad de, o licenciadas por Eli Lilly and Company, sus subsidiarias o afiliadas.

Para Costa Rica, Panamá y República Dominicana: Compañía Farmacéutica Eli Lilly de Centroamérica S.A., Costa Rica, es el titular.

Argentina: Venta bajo receta. Industria Francesa. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890, Piso 12 (C1430DNN), Buenos Aires. Dirección Técnica: Diego Prieto, Farmacéutico.

Chile: Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. y Cía Ltda. Edificio Neruda, Avda. Rosario Norte 555, Oficina 1903, Las Condes, Santiago, bajo licencia de Eli Lilly and Company, USA. Distribuido por Novofarma Service S.A. Av. Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago. Registro ISP N° B-XXXX/YY. Mayor información en www.ispch.cl.

Colombia: MEDICAMENTO ESENCIAL EN COLOMBIA. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. Bogotá D.C. Reg. Nro. INVIMA YYYYM-XXXXXXXX.

Ecuador: Producto de uso delicado. Venta bajo prescripción y vigilancia médica. Reg. Sanit. Nro. XX.XXX-XX-XX.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BASAGLAR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/mL
(INSULINA GLARGINA)

Paraguay: Importado y Distribuido por La Química Farmacéutica S.A., Venezuela, 740, Asunción. Teléfono: 222-391. Certificado N° XXXXX-XX-EF. Dirección Técnica: Q.F. Alba Edwards.

Perú: Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Suc. Peruana). Las Begonias 441, Piso 11, San Isidro, Lima.

Uruguay: Importado por Roche International Ltd. Solferino 4096, Montevideo. Registro M.S.P. No. XXXXX. Dirección Técnica: Dr. Q.F. Álvaro Ramirez. Medicamento de Control Médico Recomendado.

Venezuela: Advertencias: No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que a criterio médico del balance riesgo/beneficio sea favorable. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase definitivamente la lactancia materna. Importado y Distribuido por Eli Lilly y Compañía de Venezuela S.A. RIF: J-00022299-1. Registro M.P.P.S. N° P.B. XX.XXX. Farmacéutico. Patrocinante: Dr. Henry Regalado Ortiz. Con prescripción facultativa. CPEXXXXXXXXXX. Servicio de atención al paciente: 08001627395.

Centroamérica y República Dominicana: Venta con receta médica.