

**BASALOG®**  
Insulina Glargina 100 UI/mL  
Solución Inyectable  
“PRODUCTO BIOLÓGICO BIOSIMILAR”

## COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 100 UI de insulina glargina\*.

\*Equivalente a 3.64 mg de insulina glargina.

### Excipiente(s) :

Cada ml contiene: glicerol, metacresol, polisorbato-20, cloruro de zinc y agua para inyección. Se puede agregar ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH.

## 1 INDICACIONES Y USO

BASALOG® está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos y pediátricos con diabetes mellitus.

### Limitaciones de Uso

BASALOG® no está recomendado para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

## 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Instrucciones Importantes sobre la Administración

- Compruebe siempre las etiquetas de la insulina antes de su administración [ver Advertencias y precauciones (5.4)].
- Inspeccione visualmente los viales y las plumas precargadas de BASALOG® en busca de partículas y decoloración antes de la administración. Utilizar sólo si la solución es clara e incolora y sin partículas visibles.
- Administrar BASALOG® por vía subcutánea en la zona abdominal, muslo o deltoides, y rotar, de una inyección a la siguiente, los puntos de inyección dentro de la misma región para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea localizada. No inyectar en zonas con lipodistrofia o amiloidosis cutánea localizada [ver Advertencias y Precauciones (5.2), y Reacciones Adversas (6)].
- Durante los cambios en el régimen de insulina de un paciente, aumente la frecuencia de la monitorización de la glucosa en sangre [ver Advertencias y Precauciones (5.2)].
- No administrar por vía intravenosa ni a través de una bomba de insulina.
- No diluya ni mezcle BASALOG® con ninguna otra insulina o solución.
- La pluma precargada BASALOG® marca en incrementos de 1 unidad.
- Utilizar la pluma precargada BASALOG® con precaución en pacientes con problemas visuales que puedan depender de clics audibles para marcar su dosis.

## 2.2 Instrucciones Generales sobre las Dosis

- Administrar BASALOG® por vía subcutánea una vez al día a cualquier hora del día pero a la misma hora todos los días.
- Individualice y ajuste la dosis BASALOG® en base a las necesidades metabólicas, los resultados de monitoreo de la glucosa en sangre y el objetivo de control glucémico.
- Se podrán necesitar ajustes de dosis con cambios en la actividad física, cambios en los patrones alimenticios (ej. contenido de macronutrientes o tiempos de ingesta de alimentos), durante enfermedades agudas o cambios en la función renal o hepática. Únicamente se deben realizar ajustes en las dosis bajo supervisión médica con monitoreo apropiado de la glucosa [*Consultar Advertencias y Precauciones (5.2)*].
- En pacientes con diabetes tipo 1, BASALOG® debe utilizarse concomitantemente con insulina de acción corta.

## 2.3 Inicio de la Terapia con BASALOG®

### Diabetes Tipo 1

- En pacientes con diabetes tipo 1, BASALOG® se debe utilizar concomitantemente con insulina de acción prolongada. La dosis inicial recomendada de BASALOG® en pacientes con diabetes tipo 1 debería ser de aproximadamente un tercio de los requerimientos de insulina diaria total. Se debe utilizar insulina de acción corta antes de las comidas para satisfacer el resto de las necesidades diarias de insulina.

### Diabetes Tipo 2

- La dosis inicial recomendada de BASALOG® en pacientes con diabetes tipo 2 que actualmente no están siendo tratados con insulina es de 0,2 unidades/kg o hasta 10 unidades una vez al día. Es posible que sea necesario ajustar la cantidad y el tiempo de las insulinas de acción corta o rápida y la dosis de cualquier medicamento antidiabético oral.

## 2.4 Cambio a BASALOG® desde Otras Terapias de Insulina

Se recomienda ajustar la dosis para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se cambie a los pacientes a SEMGLEE desde otros tratamientos con insulina [ver Advertencias y precauciones (5.3)].

Al cambiar de:

- Insulina glargina una vez al día 300 unidades/ml a BASALOG® una vez al día (100 unidades/ml), la dosis inicial recomendada de BASALOG® es el 80 % de la dosis de insulina glargina de 300 unidades/ml que se está interrumpiendo.
- insulina NPH una vez al día a BASALOG® una vez al día, la dosis inicial recomendada de BASALOG® es la misma que la dosis de NPH que se está dejando de utilizar.
- insulina NPH dos veces al día a BASALOG® una vez al día, la dosis inicial recomendada de BASALOG® es el 80 % de la dosis total de NPH que se suspende.

## 3 FORMAS DE DOSIS Y CONCENTRACIONES

Inyección: solución transparente e incolora de 100 unidades por ml (U-100) disponible como: vial de 10 ml

de múltiples dosis

## 4 CONTRAINDICACIONES

BASALOG® está contraindicado:

- durante episodios de hipoglucemia [*consultar Advertencias y Precauciones (5.3)*].
- en pacientes con hipersensibilidad a productos de insulina glargina o a cualquiera de los excipientes de BASALOG® [*consultar Advertencias y Precauciones (5.5)*].

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Nunca Comparta una Jeringa Aguja de BASALOG® entre Pacientes.

Los pacientes que utilizan viales de BASALOG® nunca deben reutilizar o compartir agujas o jeringas con otra persona. Compartirlos representa un riesgo de transmisión de patógenos portados por la sangre.

### 5.2 Hiperglucemia o Hipoglucemia con Cambios en el Régimen de Insulina

Los cambios en el régimen de insulina (ej. concentración de la insulina, fabricante, tipo, lugar de inyección o método de administración) pueden afectar el control glucémico y predisponer a hipoglucemia [*consultar Advertencias y Precauciones (5.3)*] o hiperglucemia. Se ha reportado que las inyecciones de insulina repetidas en áreas de lipodistrofia o amiloidosis cutánea localizada dan como resultado hiperglucemia; y se ha informado que un cambio repentino en el lugar de inyección (a un área no afectada) da como resultado hipoglucemia [*consultar Reacciones Adversas (6)*].

Realice cualquier cambio en el régimen de insulina de un paciente bajo una atenta supervisión médica con una mayor frecuencia en el monitoreo de la glucosa en sangre. Infórmeles a los pacientes que se hayan inyectado reiteradamente en áreas de lipodistrofia o amiloidosis cutánea localizada que cambien el lugar de inyección por áreas no afectadas y monitoree de cerca para observar si hay hipoglucemia. Para pacientes con diabetes tipo 2, se podrá necesitar un ajuste de la dosis de productos orales y antidiabéticos concomitantes.

### 5.3 Hipoglucemia

La hipoglucemia es la reacción adversa más común asociada a las insulinas, que incluyen productos de insulina glargina. Una hipoglucemia severa puede causar convulsiones, puede implicar un riesgo de muerte o causar la muerte. La hipoglucemia puede disminuir la capacidad de concentración y el tiempo de reacción; puede poner a la persona y a otras personas en riesgo en situaciones donde estas capacidades sean importantes (ej. conducir u operar otras maquinarias).

La hipoglucemia puede ocurrir de repente y los síntomas pueden diferir en cada persona o cambiar con el tiempo en la misma persona. La concientización sintomática de la hipoglucemia puede ser menos pronunciada en pacientes con diabetes de larga data, en pacientes con enfermedad nerviosa diabética, en pacientes que utilizan medicamentos que bloquean el sistema nervioso simpático (ej. betabloqueantes) [*consultar Interacciones Farmacológicas (7)*] o en pacientes que experimentan hipoglucemia recurrente.

#### Factores de Riesgo para la Hipoglucemia

El riesgo de hipoglucemia después de una inyección está relacionado con la duración de la acción de la insulina y, en general, es el más alto de todos cuando el efecto de reducción de glucosa de la insulina está al máximo. Al igual que con todas las preparaciones de insulina, el curso temporal del efecto de reducción de glucosa de los productos de insulina glargina puede variar en diferentes personas o en diferentes momentos en la misma persona y depende en muchas ocasiones, incluso del lugar de inyección como también del suministro

de sangre en el lugar de inyección y de la temperatura [*consultar Farmacología Clínica (12.2)*].

Otros factores que pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia incluyen cambios en el patrón de las comidas (ej. contenido de macronutrientes u horarios de las comidas), cambios en el nivel de actividad física o cambios en medicamentos coadministrados [*consultar Interacciones Farmacológicas (7)*]. Los pacientes con insuficiencia renal o hepática podrían tener un mayor riesgo de hipoglucemia [*consultar Uso en Poblaciones Específicas (8.6, 8.7)*].

#### Estrategias de Mitigación de Riesgos de Hipoglucemia

Se debe enseñar a los pacientes y a los cuidadores a reconocer y manejar la hipoglucemia. Automonitorear la glucosa en sangre cumple un rol esencial en la prevención y el manejo de la hipoglucemia. En pacientes con mayor riesgo de hipoglucemia y en pacientes que tienen una conciencia sintomática de hipoglucemia reducida, se recomienda una mayor frecuencia en el monitoreo de la glucosa en sangre.

El efecto de acción prolongada de los productos de insulina puede demorar la recuperación de la hipoglucemia.

#### **5.4 Hipoglucemia por errores de Medicación**

Se han informado mezclas accidentales entre productos de insulina, en particular entre insulinas de acción prolongada e insulinas de acción rápida. Para evitar errores con los medicamentos entre BASALOG® y otras insulinas, enséñeles a los pacientes a leer siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección [*consultar Reacciones Adversas (6.3)*].

#### **5.5 Hipersensibilidad y Reacciones Alérgicas**

Puede ocurrir una alergia generalizada severa, con riesgo de muerte, que incluye anafilaxia, con las insulinas, incluso con productos de insulina glargina. Si ocurren reacciones de hipersensibilidad, discontinúe el BASALOG®; trate según el estándar de cuidado y monitoree hasta que se resuelvan los síntomas y las señales [*consultar Reacciones Adversas (6.1)*]. BASALOG® está contraindicado en pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad a productos de insulina glargina o a uno de los excipientes de BASALOG® [*consultar Contraindicaciones (4)*].

#### **5.6 Hipopotasemia**

Todas las insulinas, que incluyen productos de insulina glargina, causan un cambio en el potasio del espacio extracelular al intracelular, lo que podría causar hipopotasemia. La Hipopotasemia no tratada puede causar parálisis respiratoria, arritmia ventricular y muerte. Monitoree los niveles de potasio en pacientes con riesgo de hipopotasemia, si está indicado (ej. pacientes que utilizan medicamentos para reducir el potasio, pacientes que toman medicamentos sensibles a concentraciones de potasio en suero).

**5.7 La Retención de Líquido y la Insuficiencia Cardíaca con el Uso Concomitante de Tiazolidinedionas (TZDs) Agonistas** de PPAR-gamma, que son agonistas de receptores activados por proliferadores de peroxisomas(PPAR)-gamma pueden causar retención de líquido relacionada con la dosis, principalmente si se usan en combinación con insulina. La retención de líquido puede causar o exacerbar insuficiencias cardíacas. Los pacientes tratados con insulina, incluyendo BASALOG®, y un agonista PPAR-gamma, deben ser observados para ver si presentan señales o síntomas de insuficiencia cardíaca. Si se desarrolla insuficiencia cardíaca, se debería manejar según los estándares de cuidado actuales y se deberá considerar la discontinuación o la reducción de la dosis del agonista PPAR-gamma.

### **6 REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se tratan en otra parte:

- Hipoglucemia o hipoglucemia con cambios en la pauta de insulina [*consultar Advertencias y Precauciones (5.2)*]

- Hipoglucemia [*consultar Advertencias y Precauciones (5.3)*]
- Hipoglucemia debido a errores de medicación [*consultar Advertencias y Precauciones (5.4)*]
- Hipersensibilidad y reacciones alérgicas [*consultar Advertencias y Precauciones (5.5)*]
- Hipopotasemia [*consultar Advertencias y Precauciones (5.6)*]

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del correo electrónico [rmarquez@afconsultora.com](mailto:rmarquez@afconsultora.com).

#### **6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos**

Como los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas observados en ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con índices de ensayos clínicos de otro medicamento y podrán no reflejar los índices observados en la práctica.

Los datos de la Tabla 1 reflejan la exposición de 2327 pacientes con diabetes tipo 1 a insulina glargina o NPH. La población con diabetes tipo 1 tenía las siguientes características: La edad promedio fue de 38,5 años. El cincuenta y cuatro por ciento eran masculinos, el 96,9% eran caucásicos, el 1,8% eran de raza negra o afroamericana y el 2,7% eran latinos. El índice de masa corporal promedio era de 25,1 kg/m<sup>2</sup>.

Los datos de la Tabla 2 reflejan la exposición de 1563 pacientes con diabetes tipo 2 a insulina glargina o NPH. La población con diabetes tipo 2 tenía las siguientes características: La edad promedio fue de 59,3 años. El cincuenta y ocho por ciento eran masculinos, el 86,7% eran caucásicos, el 7,8% eran de raza negra o afroamericana y el 9% eran latinos. El índice de masa corporal promedio era de 29,2 kg/m<sup>2</sup>.

Las frecuencias de eventos adversos durante los ensayos clínicos de insulina glargina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y diabetes mellitus tipo 2 se indican en las tablas a continuación.

**Tabla 1: Eventos Adversos en Ensayos Clínicos Agrupados de hasta 28 Semanas de Duración en Adultos con Diabetes Tipo 1 (eventos adversos con frecuencia ≥ 5%)**

	<b>Insulina Glargina, % (n = 1257)</b>	<b>NPH,% (n = 1070)</b>
Infección del tracto respiratorio superior	22.4	23.1
Infección*	9.4	10,3
Lesión accidental	5.7	6,4
Dolor de cabeza	5,5	4,7

\*Sistema del cuerpo no especificado

**Tabla 2: Eventos Adversos en Ensayos Clínicos Agrupados de hasta 1 Año de Duración en Adultos con Diabetes Tipo 2 (eventos adversos con frecuencia ≥ 5%)**

	<b>Insulina Glargina, % (n = 849)</b>	<b>NPH,% (n = 714)</b>
Infección del tracto respiratorio superior	11,4	13,3
Infección*	10,4	11,6
Desorden vascular retinal	5,8	7,4

\*Sistema del cuerpo no especificado

**Tabla 3: Eventos Adversos en un Ensayo de 5 Años en Adultos con Diabetes Tipo 2 (eventos adversos con frecuencia de  $\geq 10\%$ )**

	Insulina Glargina, % (n = 514)	NPH,% (n = 503)
Infección del tracto respiratorio superior	29.0	33.6
Edema periférico	20.0	22.7
Hipertensión	19.6	18.9
Gripe	18.7	19.5
Sinusitis	18.5	17.9
Cataratas	18.1	15.9
Bronquitis	15.2	14.1
Artralgia	14.2	16.1
Dolor en las extremidades	13.0	13.1
Dolor de espalda	12.8	12.3
Tos	12.1	7.4
Infección del tracto urinario	10.7	10.1
Diarrea	10.7	10.3
Depresión	10.5	9.7
Dolor de cabeza	10.3	9.3

**Tabla 4: Eventos Adversos en un Ensayo Clínico de 28 Semanas de Duración en Niños y Adolescentes con Diabetes Tipo 1 (eventos adversos con frecuencia  $\geq 5\%$ )**

	Insulina Glargina, % (n = 174)	NPH,% (n = 175)
Infección*	13.8	17.7
Infección del tracto respiratorio superior	13.8	16.0
Faringitis	7.5	8.6
Rinitis	5.2	5.1

\* Sistema del cuerpo no especificado

#### **Hipoglucemia severa:**

La hipoglucemia es la reacción adversa más comúnmente observada en pacientes que utilizan insulina, que incluye productos de insulina glargina [*consultar Advertencias y Precauciones (5.3)*]. Las Tablas 5, 6 y 7 resumen la incidencia de la hipoglucemia severa en los ensayos clínicos individuales de insulina glargina. Se define como hipoglucemia sintomática severa a un evento con síntomas consistentes con hipoglucemia que requieren la asistencia de otra persona y que está asociado con una glucosa en sangre por debajo de los 50 mg/dl ( $\leq 56$  mg/dl en el ensayo de 5 años y  $\leq 36$  mg/dl en el ensayo de ORIGEN) o una pronta recuperación después de la administración de carbohidratos, glucosa intravenosa o glucagón.

Los porcentajes de pacientes adultos tratados con insulina glargina que experimentan hipoglucemia sintomática severa en los ensayos clínicos de insulina glargina [*consultar Estudios Clínicos (14)*] fueron comparables con los porcentajes de pacientes tratados con NPH para todos los regímenes de tratamiento (consultar las Tablas 5 y 6). En el ensayo clínico pediátrico de fase 3, niños y adolescentes con diabetes tipo 1 tuvieron una mayor incidencia de hipoglucemia sintomática severa en los dos grupos de tratamiento, en comparación con los ensayos en adultos con diabetes tipo 1.

**Tabla 5: Hipoglucemia Sintomática Severa en Pacientes con Diabetes Tipo 1**

	Estudio A Diabetes Tipo 1 Adultos 28 semanas En combinación con insulina regular		Estudio B Diabetes Tipo 1 Adultos 28 semanas En combinación con insulina regular		Estudio C Diabetes Tipo 1 Adultos 16 semanas En combinación con insulina lispro		Estudio D Diabetes Tipo 1 Pediátricos 26 semanas En combinación con insulina regular	
	Insulina Glargina N = 292	NPH N = 293	Insulina Glargina N = 264	NPH N = 270	Insulina Glargina N = 310	NPH N = 309	Insulina Glargina N = 174	NPH N = 175
Porcentaje de pacientes	10.6	15.0	8.7	10.4	6.5	5.2	23.0	28.6

**Tabla 6: Hipoglucemia Sintomática Severa en Pacientes con Diabetes Tipo 2**

	Estudio E Diabetes Tipo 2 Adultos 52 semanas En combinación con agentes orales		Estudio F Diabetes Tipo 2 Adultos 28 semanas En combinación con insulina regular		Estudio G Diabetes Tipo 2 Adultos 5 años En combinación con insulina regular	
	Insulina Glargina N = 289	NPH N = 281	Insulina Glargina N = 259	NPH N = 259	Insulina Glargina N = 513	NPH N = 504
Porcentaje de pacientes	1.7	1.1	0.4	2.3	7.8	11.9

La Tabla 7 muestra la proporción de pacientes que experimentaron hipoglucemia sintomática severa en los grupos de insulina glargina y de Cuidados Estándar en el Ensayo de ORIGEN [consultar Estudios Clínicos (14)].

**Tabla 7: Hipoglucemia Sintomática Severa en el Ensayo de ORIGEN**

	Ensayo de ORIGEN Duración media del seguimiento: 6,2 años	
	Insulina Glargina N = 6231	Cuidados Estándar N = 6273
Porcentaje de pacientes	5.6	1.8

**Edema Periférico:** Algunos pacientes que toman productos de insulina glargina han experimentado retención de sodio y edema, particularmente si un mal control metabólico previo se mejora intensificando la terapia con insulina.

**Lipodistrofia:** La administración de insulina de forma subcutánea, que incluye productos de insulina glargina, ha dado como resultado lipoatrofia (depresión en la piel) o lipohipertrofia (agrandamiento o engrosamiento del tejido) en algunos pacientes (consultar Dosis y Administración (2.2)).

**Iniciación con Insulina e Intensificación del Control de la Glucosa:** La intensificación o la mejoría rápida en el control de la glucosa ha estado asociada a un desorden de refacción oftalmológica transitoria y reversible, empeoramiento de retinopatía diabética y neuropatía periférica aguda dolorosa. Sin embargo, el control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de retinopatía y neuropatía diabética.

**Aumento de Peso:** Ha ocurrido aumento de peso con algunas terapias de insulina, que incluyen productos de insulina glargina y se ha atribuido a los efectos anabólicos de la insulina y a la disminución en la glucosuria.

**Reacciones Alérgicas:** *Alergia local:* Al igual que con cualquier terapia de insulina, los pacientes que toman productos de insulina glargina pueden experimentar reacciones en el lugar de inyección, incluyendo enrojecimiento, dolor, picazón, urticaria, edema e inflamación. En estudios clínicos realizados en pacientes adultos, hubo una mayor incidencia de dolor en el lugar de inyección emergente del tratamiento en pacientes tratados con insulina glargina (el 2,7%) en comparación con los pacientes tratados con insulina NPH (el 0,7%). Los informes de dolor en el lugar de la inyección no dieron como resultado la discontinuación de la terapia.

*Alergia Sistémica:* Puede ocurrir alergia grave generalizada, con riesgo de muerte, incluyendo anafilaxis, reacciones generalizadas en la piel, angioedema, broncoespasmos, hipotensión y shock con cualquier insulina, incluyendo productos de insulina glargina, y pueden implicar un riesgo de muerte.

## 6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos depende mucho de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluye anticuerpo neutralizante) en un ensayo se puede ver influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, los tiempos en la toma de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estos motivos, el comparativo de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos de insulina glargina puede ser engañoso.

Todos los productos de insulina pueden producir la formación de anticuerpos de insulina. La presencia de estos anticuerpos de insulina puede aumentar o reducir la eficacia de la insulina y podrá requerir ajustes en la dosis de insulina. En ensayos clínicos de insulina glargina de fase 3, se observaron aumentos en los títulos de anticuerpos a insulina en grupos de tratamiento de insulina NPH e insulina glargina con incidencias similares.

## 6.3 Experiencia Post comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post aprobación de productos de insulina glargina. Como estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Se han informado errores de medicación en los que se han administrado accidentalmente otras insulinas, principalmente insulinas de acción rápida, en lugar de productos de insulina glargina [*consultar Información de Asesoramiento al Paciente (17)*]. Para evitar errores entre BASALOG® y otras insulinas, se debe indicar a los pacientes que siempre verifiquen la etiqueta de la insulina antes de cada inyección.

Ha ocurrido amiloidosis cutánea localizada en el lugar de inyección. Se ha reportado hiperglucemia con inyecciones de insulina repetidas en áreas de amiloidosis cutánea localizada; se ha informado hipoglucemia con un cambio repentino en un lugar de inyección no afectado.

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La Tabla 8 incluye interacciones farmacológicas con BASALOG® clínicamente significativas.

**Tabla 8: Interacciones Farmacológicas con el BASALOG® Clínicamente Significativas**

<b>Medicamentos que Pueden Aumentar el Riesgo de Hipoglucemia</b>	
<i>Medicamentos:</i>	Agentes antidiabéticos, inhibidores de ECA, agentes bloqueadores del receptor de la angiotensina II, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la monoaminoxidasa, pentoxifilina, pramlintida, salicilatos, análogos de somatostatina (ej. octreotide) y antibióticos sulfonamidas, agonistas del receptor GLP-1, inhibidores de la DPP-4 e inhibidores de la SGLT-2.
<i>Intervención:</i>	Se podrán requerir reducciones de dosis y aumento de la frecuencia de monitoreo de la glucosa cuando BASALOG® se coadministra con estos medicamentos.
<b>Medicamentos que Pueden Reducir el Efecto de Reducción de Glucosa en Sangre de BASALOG®</b>	
<i>Medicamentos:</i>	Antipsicóticos atípicos (ej. olanzapina y clozapina), corticosteroides, danazol, diuréticos, estrógenos, glucagón, isoniazida, niacina, anticonceptivos orales, fenotiazinas, progestágenos (ej. en anticonceptivos orales), inhibidores de la proteasa, somatropina, agentes simpaticomiméticos (ej. albuterol, epinefrina, terbutalina) y hormonas de las tiroides.
<i>Intervención:</i>	Se podrá requerir aumento de la dosis y mayor frecuencia de monitoreo de la glucosa si BASALOG® se coadministra con estos medicamentos.
<b>Medicamentos que Pueden Aumentar o Reducir el Efecto hipoglucemiante de BASALOG®</b>	
<i>Medicamentos:</i>	Alcohol, betabloqueantes, clonidina y sales de litio. La pentamidina puede causar hipoglucemia, a veces seguida de hiperglucemia.
<i>Intervención:</i>	Se podrá requerir un ajuste de dosis y mayor frecuencia de monitoreo de glucosa si BASALOG® se coadministra con estos medicamentos.
<b>Medicamentos que pueden atenuar signos y síntomas de hipoglucemia</b>	
<i>Medicamentos:</i>	betabloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina
<i>Intervención:</i>	Se podrá requerir una mayor frecuencia de monitoreo de la glucosa si BASALOG® se coadministra con estos medicamentos.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de los Riesgos

Estudios publicados con el uso de productos de insulina glargina durante el embarazo no han informado una clara asociación con productos de insulina glargina y resultados adversos en el desarrollo (*consultar Datos*). Existen riesgos para la madre y el feto, asociados a una diabetes mal controlada en el embarazo (*consultar Consideraciones Clínicas*).

Ratas y conejos fueron expuestos a insulina glargina en estudios de reproducción animal durante la organogénesis, respectivamente 50 veces y 10 veces la dosis subcutánea humana de 0,2 unidades/kg/día. En general, los efectos de la insulina glargina habitualmente no difieren de los observados con insulina humana regular (*consultar Datos*).

El riesgo de fondo estimado de defectos importantes de nacimiento es del 6% al 10% en mujeres con diabetes pregestacional con HbA1c >7 y se ha informado que puede ser de hasta un 20% a un 25% en mujeres con un HbA1c >10. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de EE.UU., el riesgo de fondo estimado de defectos mayores al nacer y abortos espontáneos en embarazos reconocidos clínicamente es del 2% al 4% y del 15% al 20% respectivamente.

### Consideraciones Clínicas

#### *Riesgo maternal y/o embriofetal asociado a la enfermedad*

Una diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo maternal de cetoacidosis diabética, preeclampsia, aborto espontáneo, parto pretérmino y complicaciones en el parto. Una diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de defectos mayores al nacer, parto de niño muerto y morbilidad relacionada con la macrosomía.

### Datos

#### *Datos en Humanos*

Los datos publicados no informan una asociación clara con productos de insulina glargina y defectos mayores al nacer, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos cuando se utiliza insulina glargina durante el embarazo. Sin embargo, estos estudios no pueden establecer definitivamente la ausencia de ningún riesgo debido a limitaciones metodológicas que incluyen tamaños de muestras pequeñas y algunos grupos comparadores faltantes.

#### Datos en Animales

Se han realizado estudios subcutáneos de reproducción y teratología con insulina glargina e insulina humana regular en ratas y conejos himalayos. Se administró insulina glargina a ratas hembra antes del apareamiento, durante el apareamiento y durante todo el embarazo en dosis de hasta 0,36 mg/kg/día, que es aproximadamente 50 veces la dosis inicial subcutánea humana recomendada de 0,2 unidades/kg/día (0,007 mg/kg/día), en una base de mg/kg. En conejos, se administraron dosis de 0,072 mg/kg/día, que es aproximadamente 10 veces la dosis inicial subcutánea humana recomendada de 0,2 unidades/kg/día en una base de mg/kg, durante la organogénesis. Los efectos de la insulina glargina generalmente no difieren de los observados con la insulina regular en ratas o conejos. Sin embargo, en conejos, cinco fetos de dos camadas del grupo de dosis alta exhibieron dilatación de los ventrículos cerebrales. La fertilidad y el desarrollo embrionario temprano parecieron ser normales.

## **8.2 Lactancia**

### Resumen de los Riesgos

No hay datos o hay sólo datos limitados sobre la presencia de productos de insulina glargina en la leche humana, los efectos en el infante lactante o los efectos en la producción de leche. La insulina endógena está presente en la leche materna. Se deberían considerar los beneficios en el desarrollo y en la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de BASALOG® de la madre, y cualquier potencial efecto adverso de BASALOG® en el niño lactante o la condición materna subyacente.

## **8.4 Uso Pediátrico**

Se ha establecido la seguridad y eficacia de BASALOG® para mejorar el control glucémico en pacientes pediátricos con diabetes mellitus. El uso de BASALOG® para esta indicación está respaldado por la aprobación de BASALOG® como biosimilar de la insulina glargina y por la evidencia de un estudio adecuado y bien controlado (Estudio D) en 174 pacientes pediátricos de 6 a 15 años de edad con diabetes mellitus tipo 1 tratados con insulina glargina y de estudios adecuados y bien controlados de insulina glargina en adultos con

diabetes mellitus [ver Farmacología Clínica (12.3), Estudios Clínicos (14.2)].

En el estudio clínico pediátrico, los pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 presentaron una mayor incidencia de hipoglucemia sintomática grave en comparación con los adultos de los estudios con diabetes tipo 1 [ver Reacciones adversas (6.1)].

## 8.5 Uso Geriátrico

De la cantidad total de sujetos en estudios clínicos controlados de pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 que fueron tratados con insulina glargina, el 15% era  $\geq 65$  años de edad y el 2% era  $\geq 75$  de edad. La única diferencia en la seguridad o la efectividad en la subpoblación de pacientes  $\geq 65$  años de edad, en comparación con toda la población del estudio, fue una mayor incidencia de eventos cardiovasculares generalmente observados en una población de mayor edad en los grupos de tratamiento de insulina glargina y de NPH.

No obstante, se debe tener precaución cuando se administra BASALOG® en pacientes geriátricos. En pacientes de mayor edad con diabetes, la dosis inicial, los incrementos de la dosis y la dosis de mantenimiento deben ser conservadores, para evitar reacciones hipoglucémicas. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos.

## 8.6 Insuficiencia Hepática

No se ha estudiado el efecto de insuficiencia hepática en la farmacocinética de productos de insulina glargina. Podrá ser necesario un monitoreo frecuente de la glucosa y un ajuste de la dosis de BASALOG® en pacientes con insuficiencia hepática [consultar Advertencias y Precauciones (5.3)].

## 8.7 Insuficiencia Renal

No se ha estudiado el efecto de insuficiencia renal en la farmacocinética de productos de insulina glargina. Algunos estudios con insulina humana han demostrado mayores niveles circulatorios de insulina en pacientes con insuficiencia renal. Podrá ser necesario un monitoreo frecuente de la glucosa y un ajuste de la dosis de BASALOG® en pacientes con insuficiencia hepática [consultar Advertencias y Precauciones (5.3)].

## 8.8 Obesidad

En ensayos clínicos controlados, los análisis de subgrupos en base al índice de masa corporal no mostraron diferencias en la seguridad y la eficacia entre la insulina glargina y NPH.

## 10 SOBREDOSIS

Una administración excesiva de insulina puede causar hipoglucemia e hipocalcemia [consultar Advertencias y Precauciones (5.3, 5.6)]. Episodios leves de hipoglucemia generalmente pueden ser tratados con carbohidratos orales. Es posible que se necesiten ajustes en la dosis del medicamento, en los patrones alimentarios o en el ejercicio.

Episodios más severos de hipoglucemia con coma, convulsiones o insuficiencia neurológica pueden ser tratados con glucagón intramuscular/subcutáneo o glucosa concentrada intravenosa. Después de una aparente recuperación de hipoglucemia, podrá ser necesaria una observación continua y más ingesta de carbohidratos, para evitar la recurrencia de hipoglucemia. La hipocalcemia se debe corregir según corresponda.

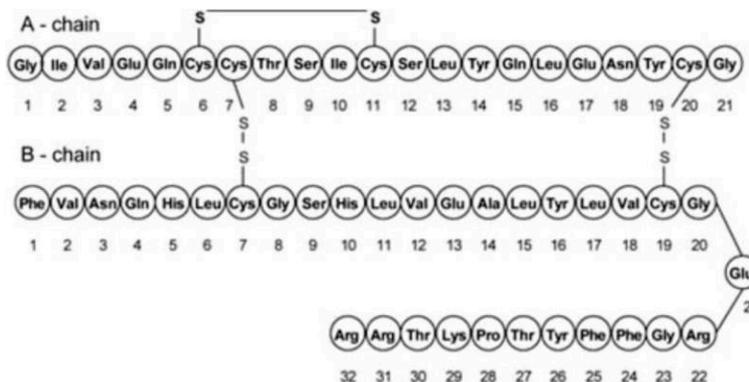
## 11 DESCRIPCIÓN

La insulina glargina es un análogo de insulina humana de acción prolongada producida por tecnología de ADN recombinante que utiliza una cepa de levadura recombinante, *Pichia pastoris*. La insulina glargina es un agente de reducción de glucosa en sangre parenteral [consultar Farmacología Clínica (12)]. La insulina glargina tiene una solubilidad acuosa baja en pH neutro. En pH 4, la insulina glargina es completamente soluble. Después de la inyección en el tejido subcutáneo, la solución ácida se neutraliza, causando la formación de

microprecipitados a partir de los cuales se liberan lentamente pequeñas cantidades de insulina glargina, dando como resultado un perfil de concentración/tiempo relativamente constante en 24 horas, sin un pico pronunciado. Este perfil permite dosis de una vez al día como insulina basal. La insulina glargina difiere de la insulina humana en que el aminoácido asparagina en la posición A21 es reemplazado por glicina y se agregan dos argininas al terminal C de la cadena

B. Químicamente, la insulina glargina es 21<sup>A</sup>-Gly-30<sup>B</sup>a-L-Arg-30<sup>B</sup>b- L-Arg-insulina humana y tiene la fórmula empírica C<sub>267</sub>H<sub>404</sub>N<sub>72</sub>O<sub>78</sub>S<sub>6</sub> y un peso molecular de 6063 Da. Un ensayo in vivo confirma que la potencia mínima de insulina glargina no es menor a 15 unidades/mg.

La insulina glargina tiene la siguiente fórmula estructural:



La inyección de BASALOG® (insulina glargina) es una solución estéril, transparente e incolora para uso subcutáneo en un vial de múltiples dosis, de 10 ml.

### Vial

Cada ml contiene 100 unidades de insulina glargina y los ingredientes inactivos: glicerol (20 mg), metacresol(2,7 mg), polisorbato-20 (20 mcg), cloruro de zinc (contenido ajustado para proporcionar 30 mcg de iones de zinc) y agua para inyección, USP.

El pH se ajusta agregando soluciones acuosas de ácido hidrocloclorhídrico y/o hidróxido de sodio. BASALOG® tiene un pH de aproximadamente 4.

## **12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

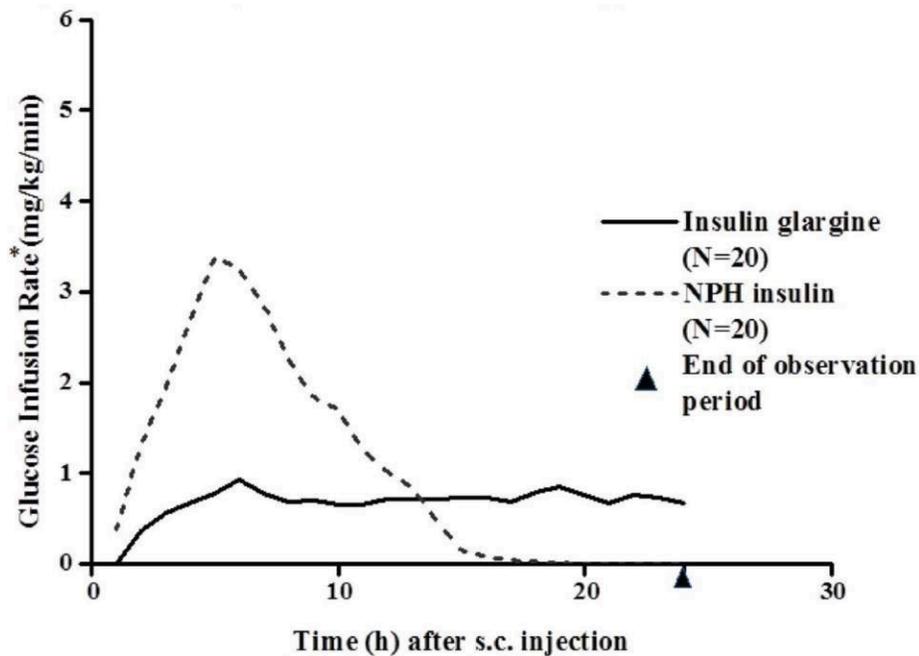
### **12.1 Mecanismo de Acción**

La actividad primaria de la insulina, que incluye productos de insulina glargina, es la regulación del metabolismo de la glucosa. La insulina y sus análogos reducen la glucosa en sangre, estimulando la ingesta de glucosa periférica, especialmente por el músculo esquelético y la grasa e inhibiendo la producción de glucosa hepática. La insulina inhibe la lipólisis y la proteólisis y mejora la síntesis de proteínas.

### **12.2 Farmacodinámica**

En estudios clínicos, el efecto de reducción de glucosa en una base molar (es decir, cuando se administra en la misma dosis) de insulina glargina intravenosa es aproximadamente igual que el de la insulina humana. La Figura 1 muestra los resultados de un estudio realizado en pacientes con diabetes tipo 1 conducido por un máximo de 24 horas después de la inyección. El tiempo promedio entre inyecciones y el final del efecto farmacológico fue de 14,5 horas (rango: 9,5 a 19,3 horas) para la insulina NPH y 24 horas (rango: 10,8 a >24,0 horas) (24 horas fue el fin del período de observación) para la insulina glargina.

Figura 1: Perfil de Actividad en Pacientes con Diabetes Tipo 1



\* Determinado como la cantidad de glucosa inyectada para mantener niveles de glucosa en plasma constantes.

La duración de la acción después de la administración subcutánea en el abdomen, deltoides o muslo fue similar. El curso de tiempo de acción de las insulinas, incluyendo productos de insulina glargina, puede variar entre personas y dentro de la misma persona.

### 12.3 farmacocinética

**Absorción y Biodisponibilidad:** Después de la inyección subcutánea de insulina glargina en sujetos sanos y en pacientes con diabetes, las concentraciones de suero de insulina indicaron una absorción más lenta, más prolongada y un perfil de concentración/tiempo relativamente constante durante 24 horas, sin un pico pronunciado, al compararlo con la insulina NPH.

**Metabolismo y Eliminación:** Un estudio del metabolismo en humanos indica que la insulina glargina se metaboliza en parte en el carboxilo terminal de la cadena B en el depósito subcutáneo, formando dos metabolitos activos con actividad in vitro similar a la de la insulina humana, M1 (21A-Gly-insulina) y M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina). El medicamento inalterado y estos productos de degradación también están presentes en la circulación.

#### Poblaciones Especiales

##### *Edad, raza, índice de masa corporal y sexo*

No se ha evaluado el efecto de la edad, la raza y el género en la farmacocinética de productos de insulina glargina. Sin embargo, en ensayos clínicos controlados en adultos (n = 3890) y un ensayo clínico controlado en pacientes pediátricos (n = 349), análisis de subgrupos basados en la edad, la raza y el género no mostraron diferencias en la seguridad y la eficacia entre la insulina glargina y la insulina NPH [consultar Estudios Clínicos (14)].

## *Obesidad*

No se ha evaluado el efecto del Índice de Masa Corporal (BMI) en la farmacocinética de los productos de insulina glargina.

## **13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad**

En ratones y ratas, se realizaron estudios de carcinogenicidad con insulina glargina en dosis de hasta 0,455 mg/kg, que fue para la rata aproximadamente 65 veces la dosis inicial subcutánea humana recomendada de 0,2 unidades/kg/día (0,007 mg/kg/día) en una base de mg/kg.

Se descubrieron histiocitomas en los lugares de inyección en ratas y ratones macho en grupos que contenían vehículos ácidos y son considerados una respuesta a irritación crónica del tejido e inflamación en roedores. Estos tumores no se encontraron en animales hembra, en control salino o en grupos de comparación de insulina que usaban un vehículo diferente.

La insulina glargina no fue mutagénica en análisis para detectar mutaciones genéticas en bacterias y células de mamíferos (pruebas de Ames y HGPRT) y en pruebas para detectar aberraciones cromosómicas (citogenética in vitro en células V79 e in vivo en hamsters chinos).

En un estudio combinado de fertilidad y prenatal y postnatal de insulina glargina en ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 0,36 mg/kg/día, que era aproximadamente 50 veces la dosis inicial subcutánea humana recomendada de 0,2 unidades/kg/día (0,007 mg/kg/día), se observó toxicidad materna debido a hipoglucemia dependiente de la dosis, incluyendo algunas muertes.

En consecuencia, se produjo una reducción en el índice de crías en el grupo de dosis alta únicamente. Se observaron efectos similares con la insulina NPH.

## **14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

### **14.1 Resumen de Estudios Clínicos**

Se compararon la seguridad y la efectividad de la insulina glargina administrada una vez al día a la hora de dormir con las de la insulina NPH una vez al día y dos veces al día, en estudios abiertos, aleatorizados, de control activo, paralelos de 2.327 pacientes adultos y 349 pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 y en 1.563 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (consultar las Tablas 9-11). En general, la reducción de hemoglobina glicada (HbA1c) con insulina glargina fue similar a la de la insulina NPH.

### **14.2 Estudios Clínicos en Pacientes Adultos y Pediátricos con Diabetes Tipo 1**

En dos estudios clínicos (Estudios A y B), se aleatorizaron pacientes con diabetes tipo 1 (Estudio A; n = 585, Estudio B n = 534) para un tratamiento de bolo basal de 28 semanas con insulina glargina o insulina NPH. Se administró insulina humana regular antes de cada comida. Se administró insulina glargina a la hora de dormir. Se administró insulina glargina una vez al día a la hora de dormir, o a la mañana y a la hora de dormir cuando se utilizaba dos veces al día.

En el Estudio A, la edad promedio fue de 39,2 años. La mayoría de los pacientes fueron blancos (el 99%) y el 55.7% fueron hombres. El índice de masa corporal promedio fue de 29.2 kg/m<sup>2</sup>. La duración promedio de la diabetes fue de 15.5 años.

En el Estudio B, la edad promedio fue de 38,5 años. La mayoría de los pacientes fueron blancos (el 95.3%) y el 50.6% fueron hombres. El índice de masa corporal promedio fue de 25.8 kg/m<sup>2</sup>. La duración promedio de la diabetes fue de 17.4 años.

En otro estudio clínico (Estudio C), se aleatorizaron pacientes con diabetes tipo 1 (n = 619) en tratamiento de 16 semanas de bolo basal con insulina glargina o insulina NPH. Se utilizó insulina lispro antes de cada comida. La insulina glargina se administró una vez al día a la hora de ir a dormir y la insulina NPH se administró una vez o dos veces al día. La edad promedio fue de 39,2 años. La mayoría de los pacientes eran blancos (el 96.9%) y el 50.6% eran hombres. El índice de masa corporal promedio fue de 25.6 kg/m<sup>2</sup>. La duración promedio de la diabetes fue de 18.5 años.

En estos 3 estudios, la insulina glargina y la insulina NPH tuvieron efectos similares en la HbA1c (Tabla 9) con un índice general similar de hipoglucemia sintomática severa [consultar Reacciones Adversas (6.1)].

**Tabla 9: Diabetes Mellitus Tipo 1 - Adulto**

Duración del tratamiento Tratamiento en combinación con	Estudio A insulina Regular 28 semanas		Estudio B insulina Regular 28 semanas		Estudio C Insulina lispro 16 semanas	
	Insulina Glargina	NPH	Insulina Glargina	NPH	Insulina Glargina	NPH
Cantidad de sujetos tratados	292	293	264	270	310	309
<b>HbA1c</b>						
Línea de Base HbA1c	8.0	8.0	7.7	7.7	7.6	7.7
Cambio promedio ajustado al final del ensayo	+0.2	+0.1	-0.2	-0.2	-0.1	-0.1
Diferencia del Tratamiento (95% CI)	+0,1 (0,0; +0,2)		+0.1 (-0.1; +0.2)		0,0 (-0,1; +0,1)	
<b>Dosis de insulina basal</b>						
Promedio de línea de base	21	23	29	29	28	28
Cambio promedio de la línea de base	-2	0	-4	+2	-5	+1
<b>Dosis total de insulina</b>						
Promedio de línea de base	48	52	50	51	50	50
Cambio promedio de la línea de base	-1	0	0	+4	-3	0
<b>Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL)</b>						
Promedio de línea de base	167	166	166	175	175	173
Cambio promedio ajustado desde la línea de base	-21	-16	-20	-17	-29	-12
<b>Peso corporal (kg)</b>						
Promedio de línea de base	73,2	74,8	75,5	75.0	74.8	75.6
Cambio promedio de la línea de base	0.1	-0.0	0.7	1.0	0.1	0.5

Diabetes Tipo 1 - Pediátrica (consultar la Tabla 10)

En un estudio clínico aleatorizado, controlado (Estudio D), pacientes pediátricos (edades de entre 6 y 15 años) con diabetes tipo 1 (n = 349) fueron tratados por 28 semanas con un régimen de insulina de bolo basal donde se usaba insulina humana regular antes de cada comida. La insulina glargina se administró una vez al día a la hora de ir a dormir y la insulina NPH se administró una vez o dos veces al día. La edad promedio fue de 11,7 años. La mayoría de los pacientes fueron blancos (el 96.8%) y el 51.9% fueron hombres. El índice de masa corporal promedio fue de 18.9 kg/m<sup>2</sup>. La duración promedio de la diabetes fue de 4.8 años. Se observaron efectos similares en la HbA1c (Tabla 10) en ambos grupos de tratamiento [consultar Reacciones Adversas (6.1)].

**Tabla 10: Diabetes Mellitus Tipo 1 - Pediátrica**

Duración del tratamiento Tratamiento en combinación con	Estudio D 28 semanas Insulina regular	
	Insulina Glargina + Insulina Regular	NPH+ Insulina Regular
Cantidad de sujetos tratados	174	175
<b>HbA1c</b>		
Promedio de línea de base	8.5	8.8
Cambio de la línea de referencia (promedio ajustado)	+0.3	+0.3
Diferencia de NPH (promedio ajustado)	0.0	
(95% CI)	(-0,2; +0,3)	
<b>Dosis de insulina basal</b>		
Promedio de línea de base	19	19
Cambio promedio de la línea de base	-1	+2
<b>Dosis total de insulina</b>		
Promedio de línea de base	43	43
Cambio promedio de la línea de base	+2	+3
<b>Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL)</b>		
Promedio de línea de base	194	191
Cambio promedio de la línea de base	-23	-12
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Promedio de línea de base	45.5	44.6
Cambio promedio de la línea de base	2.2	2.5

### 14.3 Estudios Clínicos en Adultos con Diabetes Tipo 2

En un estudio clínico aleatorizado, controlado (Estudio E) (n = 570), se evaluó la insulina glargina por 52 semanas en combinación con medicamentos antidiabéticos orales (una sulfonilurea, metformina, acarbosa o combinaciones de estos medicamentos). La edad promedio fue de 59,5 años. La mayoría de los pacientes fueron blancos (el 92.8%) y el 53.7% fueron hombres. El índice de masa corporal promedio fue de 29.1 kg/m<sup>2</sup>. La duración promedio de la diabetes fue de 10.3 años. La insulina glargina administrada una vez al día a la hora de dormir fue tan efectiva como la insulina NPH administrada una vez al día a la hora de dormir en la reducción de la HbA1c y glucosa en ayunas (Tabla 11). El índice de hipoglucemia sintomática severa fue similar en pacientes tratados con insulina glargina y con insulina NPH [consultar Reacciones Adversas (6.1)].

En un estudio clínico controlado, aleatorizado (Estudio F), en pacientes con diabetes tipo 2, que no utilizaban medicamentos antidiabéticos orales (n = 518), se evaluó un régimen de bolo basal de insulina glargina una vez al día a la hora de dormir o insulina NPH administrada una o dos veces al día durante 28 semanas. Se utilizó insulina humana regular antes de las comidas, según la necesidad. La edad promedio fue de 59,3 años. La mayoría de los pacientes fueron blancos (el 80.7%) y el 60% fueron hombres. El índice de masa corporal promedio fue de

30.5 kg/m<sup>2</sup>. La duración promedio de la diabetes fue de 13.7 años. La insulina glargina tuvo una efectividad similar a la insulina NPH una o dos veces al día para reducir la HbA1c y la glucosa en ayunas (Tabla 11) con una incidencia similar de hipoglucemia [consultar Reacciones Adversas (6.1)].

En un estudio controlado, aleatorizado (Estudio G), se aleatorizaron pacientes con diabetes tipo 2 para recibir 5 años de tratamiento con insulina glargina una vez al día o insulina NPH dos veces al día. Para pacientes no previamente tratados con insulina, la dosis inicial de insulina glargina o insulina NPH fue de 10 unidades al día. Los pacientes que ya habían sido tratados con insulina NPH, continuaron con la misma dosis de insulina NPH total al día o comenzaron con insulina glargina a una dosis que fue del 80% la dosis de insulina NPH total

previa. El punto final primario para este estudio fue un comparativo de la progresión de retinopatía diabética por 3 o más pasos en la escala del Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano (ETDRS). El cambio de HbA1c de la línea de referencia era un punto final secundario.

Se deseaba un control glucémico similar en los 2 grupos de tratamiento para no confundir la interpretación de los datos retinales. Los pacientes o el personal del estudio utilizaron un algoritmo para ajustar las dosis de insulina glargina y de insulina NPH a la glucosa en plasma en ayunas objetivo de  $\leq 100$  mg/dL. Después de ajustar la dosis de insulina glargina o insulina NPH, se tuvieron que ajustar o agregar otros agentes antidiabéticos, que incluyeron insulina antes de las comidas. La edad promedio fue de 55,1 años. La mayoría de los pacientes fueron blancos (el 85.3%) y el 53.9% fueron hombres. El índice de masa corporal promedio fue de 34.3 kg/m<sup>2</sup>. La duración promedio de la diabetes fue de 10.8 años. El grupo de insulina glargina tuvo una reducción promedio más pequeña de la línea de referencia en HbA1c, en comparación con el grupo de insulina NPH, que se podría explicar con dosis de insulina basal diarias más bajas en el grupo de insulina glargina (Tabla 11). Las incidencias de hipoglucemia sintomática severa fueron similares entre los grupos [*consultar Reacciones Adversas (6.1)*].

**Tabla 11: Diabetes Mellitus Tipo 2 - Adulto**

Duración del tratamiento Tratamiento en combinación con	Estudio E 52 semanas Agentes orales		Estudio F 28 semanas Insulina regular		Estudio G 5 años Insulina regular	
	Insulina Glargina	NPH	Insulina Glargina	NPH	Insulina Glargina	NPH
Cantidad de sujetos tratados	289	281	259	259	513	504
<b>HbA1c</b>						
Promedio de línea de base	9,0	8,9	8,6	8,5	8,4	8,3
Cambio promedio ajustado de la línea de referencia	-0,5	-0,4	-0,4	-0,6	-0,6	-0,8
Insulina Glargina – NPH	-0,1		+0,2		+0,2	
95% CI para la diferencia de Tratamiento	(-0,3; +0,1)		(0,0; +0,4)		( +0,1; +0,4)	
<b>Dosis de insulina basal*</b>						
Promedio de línea de base	14	15	44,1	45,5	39	44
Cambio promedio de la línea de base	+12	+9	-1	+7	+23	+30
<b>Dosis total de insulina*</b>						
Promedio de línea de base	14	15	64	67	48	53
Cambio promedio de la línea de base	+12	+9	+10	+13	+41	+40
<b>Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL)</b>						
Promedio de línea de base	179	180	164	166	190	180
Cambio promedio ajustado desde la línea de base	-49	-46	-24	-22	-45	-44

<b>Peso corporal (kg)</b>						
Promedio de línea de base	83,5	82,1	89,6	90,7	100	99
Cambio promedio ajustado desde la línea de base	2,0	1,9	0,4	1,4	3,7	4,8

\* En el Estudio G, la dosis de la línea de referencia de insulina basal o total fue la primera dosis disponible en el tratamiento prescrita durante el estudio (en el mes 1,5 de la visita).

#### Tiempos de la Dosis Diaria de Insulina Glargina (consultar la Tabla 12)

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de la insulina glargina administrada antes del desayuno, antes de la cena o a la hora de ir a dormir, en un estudio clínico controlado, aleatorizado, en pacientes con diabetes tipo 1 (estudio H, n = 378). Los pacientes también fueron tratados con insulina lispro a la hora de las comidas. La edad promedio fue de 40,9 años. Todos los pacientes fueron blancos (el 100%) y el 53,7% fueron hombres. El índice de masa corporal promedio fue de aproximadamente 25.3 kg/m<sup>2</sup>. La duración promedio de la diabetes fue de 17.3 años. La insulina glargina administrada en diferentes momentos del día dio como resultado reducciones similares en HbA1c en comparación con la administración a la hora de dormir (consultar la Tabla 12). En estos pacientes, hay datos disponibles del monitoreo de la glucosa en el hogar de 8 puntos. Se observó la glucosa en sangre promedio máxima justo antes de la inyección de la insulina glargina cualquiera fuera el horario de administración.

En este estudio, el 5% de los pacientes de la rama de insulina glargina en el desayuno discontinuó el tratamiento por su falta de eficacia. Ningún paciente de las otras dos ramas discontinuó el tratamiento por este motivo. También se evaluaron la seguridad y la eficacia de la insulina glargina administrada previo al desayuno o a la hora de ir a dormir, en un estudio clínico aleatorizado de control activo (Estudio I, n = 697) en pacientes con diabetes tipo 2 no controlados adecuadamente con tratamiento antidiabético oral. Todos los pacientes de este estudio además recibieron glimepirida 3 mg al día. La edad promedio fue de 60.8 años. La mayoría de los pacientes eran blancos (el 96.6%) y el 53.7% eran hombres. El índice de masa corporal promedio fue de 28.7 kg/m<sup>2</sup>. La duración promedio de la diabetes fue de 10.1 años. La insulina glargina administrada antes del desayuno fue por lo menos tan efectiva para reducir la HbA1c como la insulina glargina administrada a la hora de dormir o insulina NPH administrada a la hora de dormir (consultar la Tabla 12).

**Tabla 12: Tiempos de la Dosis Diaria de Insulina Glargina en Diabetes Mellitus Tipo 1 (Estudio H) y en Tipo 2 (Estudio I)**

#### **I) Diabetes Mellitus**

<b>Duración del Tratamiento en Combinación con:</b>	<b>Estudio H 24 semanas Insulina lispro</b>			<b>Estudio I 24 semanas Glimepirida</b>		
	<b>Insulina Glargina Desayuno</b>	<b>Insulina Glargin a Cena</b>	<b>Insulina Glargina Hora de Dormir</b>	<b>Insulina Glargina Desayuno</b>	<b>Insulina Glargina Hora de Dormir</b>	<b>NPH Hora de Dormir</b>
Cantidad de sujetos tratados*	112	124	128	234	226	227
<b>HbA1c</b>						
Promedio de línea de base	7,6	7,5	7,6	9,1	9,1	9,1

Cambio promedio de la línea de base	-0,2	-0,1	0,0	-1,3	-1,0	-0,8
<b>Dosis de insulina basal (U)</b>						
Promedio de línea de base	22	23	21	19	20	19
Cambio promedio de la línea de base	5	2	2	11	18	18
<b>Dosis total de insulina (U)</b>						
Promedio de línea de base	52	52	49	NA†	NA	NA
Cambio promedio de la línea de base	2	3	2			
<b>Peso corporal (kg)</b>						
Promedio de línea de base	77.1	77.8	74.5	80.7	82	81
Cambio promedio de la línea de base	0.7	0.1	0.4	3.9	3.7	2.9

\* Intención de Tratar

†No aplica

#### Ensayo de Cinco Años Evaluando la Progresión de la Retinopatía

Se evaluó la retinopatía en estudios clínicos de insulina glargina por análisis de eventos adversos retinales informados y fotografía de fondo de ojo. Las cantidades de eventos adversos retinales informados para los grupos de tratamiento con insulina glargina y con insulina NPH fueron similares para los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Se comparó la insulina glargina con insulina NPH en un ensayo clínico aleatorizado de 5 años que evaluó la progresión de la retinopatía evaluada con fotografía de fondo de ojo, utilizando un protocolo de calificaciones derivado de la Escala de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano (ETDRS). Los pacientes tuvieron diabetes tipo 2 (edad promedio de 55 años) sin retinopatía (86%) o con retinopatía leve (14%) en la línea de referencia. La línea de referencia promedio de HbA1c fue del 8.4%. El resultado primario fue la progresión de 3 o más pasos en la escala ETDRS en el punto final del estudio. Los pacientes con procedimientos en los ojos post línea de referencia preespecificados (fotocoagulación pan-retinal para la proliferación o retinopatía no proliferativa severa, fotocoagulación local para vasos nuevos y vitrectomía para retinopatía diabética) también fueron considerados como progresores de 3 pasos cualquiera fuera el cambio real en la puntuación ETDRS desde la línea de referencia. Los evaluadores de la retinopatía estaban cegados en la asignación de grupos de tratamiento. Los resultados para el punto final primario se muestran en la Tabla 13 para poblaciones según el protocolo y para poblaciones con Intención de Tratar e indican similitud de insulina glargina con NPH en la progresión de la retinopatía diabética, según lo evaluado por este resultado.

**Tabla 13: Cantidad (%) de Pacientes con 3 o Más Pasos de Progresión en la Escala ETDRS en el Punto Final**

	<b>Insulina Glargina (%)</b>	<b>NPH (%)</b>	<b>Diferencia*,† (SE)</b>	<b>95% CI para la diferencia</b>
<b>Según el protocolo</b>	53/374 (14.2%)	57/363 (15.7%)	-2.0% (2.6%)	-7.0% to +3.1%
<b>Intención de Tratar</b>	63/502 (12.5%)	71/487 (14.6%)	-2.1% (2.1%)	-6.3% to +2.1%

\* Diferencia = Insulina Glargina - NPH

† Utilizando un modelo lineal generalizado (SAS GENMOD) con tratamiento y estratos de HbA1c de línea de referencia (corte de 9.0%) como variables independientes clasificadas y con distribución binomial y función de enlace de identidad

### El Estudio de Origen

La Reducción del Resultado con el ensayo de Intervención de Glargina Inicial (es decir, el ORIGEN) fue un estudio abierto, aleatorizado, de diseño factorial, 2 por 2. Una intervención en el ORIGEN comparó el efecto de la insulina glargina con el cuidado estándar en resultados cardiovasculares adversos mayores en 12.537 pacientes  $\geq$  50 años de edad, con niveles de glucosa anormales (es decir, glucosa en ayunas disminuida [IFG] y/o tolerancia a la glucosa disminuida [IGT] o diabetes mellitus tipo 2 temprana y enfermedad cardiovascular (es decir, CV) o factor de riesgo de CV en la línea de referencia.

El objetivo del ensayo fue demostrar que el uso de insulina glargina podría reducir significativamente el riesgo de resultados cardiovasculares mayores, en comparación con el cuidado estándar. Se utilizaron dos puntos finales cardiovasculares compuestos coprimarios en el ORIGEN. El primer punto final coprimario fue el tiempo hasta la primera ocurrencia de un evento cardiovascular adverso mayor, definido como la combinación de muerte CV, infarto de miocardio no fatal y derrame cerebral no fatal. El segundo punto final coprimario fue el tiempo hasta la primera ocurrencia de muerte CV o infarto de miocardio no fatal o derrame cerebral no fatal o procedimiento de revascularización o internación por insuficiencia cardíaca.

Los participantes fueron aleatorizados con insulina glargina (N = 6264) titulada a una glucosa en plasma en ayunas objetivo de  $\leq$  95 mg/dl o a cuidado estándar (N = 6273). Se equilibraron las características antropométricas y de la enfermedad en la línea de referencia. La edad promedio fue de 64 años y el 8% de los participantes tenía 75 años o más. La mayoría de los participantes fueron hombres (el 65%). El cincuenta por ciento fue caucásico, el 25% latino, el 10% asiático y el 3% de raza negra. El índice de masa corporal medio en la línea de referencia fue de 29 kg/m<sup>2</sup>. Aproximadamente el 12% de los participantes tenía niveles de glucosa anormales (IGT y/o IFG) en la línea de referencia y el 88% tenía diabetes tipo 2. Para pacientes con diabetes tipo 2, el 59% fue tratado con un solo medicamento antidiabético oral, el 23% tenía diabetes conocida pero no utilizaban medicamentos antidiabéticos y el 6% acababa de ser diagnosticado durante el procedimiento de selección. La HbA1c promedio (SD) en la línea de referencia fue del 6.5% (1.0). El cincuenta y nueve por ciento de los participantes había tenido un evento cardiovascular previo y el 39% tuvo una enfermedad en la arteria coronaria documentada u otros factores de riesgo cardiovascular.

El estado vital estuvo disponible para el 99.9% y el 99.8% de los participantes aleatorizados para insulina glargina y cuidado estándar respectivamente al final del ensayo. La duración media del seguimiento fue de 6.2 años (rango: 8 días a 7.9 años). La HbA1c promedio (SD) al final del ensayo fue del 6.5% (1.1) y 6,8% (1.2) en el grupo de insulina glargina y de cuidado estándar respectivamente. La dosis media de insulina glargina al final del ensayo fue de 0,45 U/kg. El ochenta por ciento de los pacientes aleatorizados en insulina glargina estaba utilizando insulina glargina al final del estudio. El cambio promedio en el peso corporal desde la línea de referencia hasta la última visita del tratamiento fue 2,2 kg mayor en el grupo de insulina glargina que en el grupo de cuidado estándar.

En general, la incidencia de resultados cardiovasculares adversos mayores fue similar entre grupos (consultar la Tabla 14). La mortalidad por todas las causas también fue similar entre los grupos.

**Tabla 14: Resultados Cardiovasculares en el ORIGEN - Tiempo hasta el Análisis del Primer Evento**

	<b>Insulina Glargina N = 6264</b>	<b>Cuidados Estándar N = 6273</b>	<b>Insulina Glargina vs. Cuidado Estándar</b>
	n (Eventos por cada 100PY)	n (Eventos por cada 100PY)	Cociente de Riesgo (95%CI)
<b>Puntos finales coprimarios</b>			
Muerte CV, infarto de miocardio no fatal o derrame cerebral no fatal	1041 (2.9)	1013 (2.9)	1.02 (0.94, 1.11)
Muerte CV, infarto de miocardio no fatal, derrame cerebral no fatal, internación por insuficiencia cardíaca o procedimiento de revascularización	1792 (5.5)	1727 (5.3)	1.04 (0.97, 1.11)
<b>Componentes de puntos finales coprimarios</b>			
Muerte CV	580	576	1.00 (0.89, 1.13)
Infarto de Miocardio (fatal o no fatal)	336	326	1.03 (0.88, 1.19)
Derrame cerebral (fatal o no fatal)	331	319	1.03 (0.89, 1.21)
Revascularizaciones	908	860	1.06 (0.96, 1.16)
Internación por insuficiencia cardíaca	310	343	0.90 (0.77, 1.05)

En el ensayo de ORIGEN, la incidencia general de cáncer (todos los tipos combinados) o muerte por cáncer (Tabla 15) fue similar entre grupos de tratamiento.

**Tabla 15: Resultados de Cáncer en el ORIGEN - Análisis de Tiempo hasta el Primer Evento**

	<b>Insulina Glargina N = 6264</b>	<b>Cuidados Estándar N = 6273</b>	<b>Insulina Glargina vs. Cuidado Estándar</b>
	n (Eventos por cada 100PY)	n (Eventos por cada 100PY)	Cociente de Riesgo (95% CI)
<b>Puntos finales de cáncer</b>			
Cualquier evento de cáncer (nuevo o recurrente)	559 (1.56)	561 (1.56)	0.99 (0.88, 1.11)
Nuevos eventos de cáncer	524 (1.46)	535 (1.49)	0.96 (0.85, 1.09)
Muerte debido a cáncer	189 (0.51)	201 (0.54)	0.94 (0.77, 1.15)

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 16.1 Presentación

Caja de cartón que contiene 01 vial de vidrio tipo I incoloro x 10 mL

### 16.2 Almacenamiento

Dispense en la caja sellada original con las Instrucciones de Uso adjuntas.

BASALOG® no se debe guardar en el freezer y no se debe congelar. Descarte el BASALOG® si fue congelado. Proteja el BASALOG® del calor directo y de la luz.

Las condiciones de almacenamiento se resumen en la siguiente tabla:

	<b>Sin usar (sin abrir) Refrigerado (2° a 8°C [36° a 46°F])</b>	<b>No en uso (no abierto) Temperatura Ambiente (hasta 30°C [86°F])</b>	<b>En uso (abierto) (ver la temperatura a continuación)</b>
<b>vial de 10 ml de múltiples dosis</b>	Hasta la fecha de vencimiento	28 días	28 días Refrigerado o a temperatura ambiente

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Avísele al paciente que lea la etiqueta para el paciente (Información para el Paciente e Instrucciones de Uso)

### Nunca Comparta una Jeringa de BASALOG® Entre Pacientes

Indique a los pacientes que utilizan viales de BASALOG® que no reutilicen y que no compartan agujas o jeringas con otra persona. Compartirlos representa un riesgo de transmisión de patógenos transmitidos por la sangre. [consultar Advertencias y Precauciones (5.1)].

### Hiper glucemia o Hipoglucemia

Informe a los pacientes que la hipoglucemia es la reacción adversa más común con la insulina. Informe a los

pacientes sobre los síntomas de la hipoglucemia. Informe a los pacientes que su capacidad para concentrarse o reaccionar se podrá ver disminuida como resultado de una hipoglucemia. Esto podría presentar un riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean especialmente importantes, como conducir u operar otra máquina. Advierta a los pacientes que tienen hipoglucemia frecuente o señales de hipoglucemia reducidas o ausentes que tengan precaución al conducir o al operar maquinaria [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3)*].

Advierta a los pacientes que los cambios en el régimen de insulina pueden predisponer a hiperglucemia o hipoglucemia y que los cambios en el régimen de insulina se deberían hacer bajo estrecha supervisión médica [*consultar Advertencias y Precauciones (5.2)*].

#### Errores con los Medicamentos

Enséñeles a los pacientes a controlar su nivel de insulina antes de cada inyección [*consultar Advertencias y Precauciones (5.4)*].

#### Administración

Advierta a los pacientes que BASALOG® NO debe diluirse ni mezclarse con ninguna otra insulina o solución y que BASALOG® únicamente se debe utilizar si la solución es transparente e incolora, sin partículas visibles [*consultar Dosis y Administración (2.1)*].

#### **Fabricado por:**

BIOCON SDN BHD- Malasia

**Fecha de revisión del texto:** Abril/2024