

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos datos no incluyen toda la información necesaria para administrar BASAGLAR de forma segura y eficaz. Ver información farmacológica completa de BASAGLAR

BASAGLAR (inyección de insulina glargina), por vía subcutánea

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2000

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Dosificación y administración (2.1)	11/2019
Advertencias y precauciones (5.2)	11/2019

INDICACIONES Y USO

BASAGLAR® es un análogo de la insulina humana de acción prolongada indicado para mejorar el control glucémico en adultos y pacientes pediátricos con diabetes mellitus de tipo 1 y en adultos con diabetes mellitus de tipo 2. (1)

Limitaciones de uso:

No recomendado para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Personalice la dosis en función de las necesidades metabólicas, el control de la glucosa en la sangre, el control glucémico y el tipo de diabetes, uso de insulina en el pasado. (2.2, 2.3, 2.4)
- Administre el producto por vía subcutánea una vez al día en cualquier momento del día, pero a la misma hora cada día. (2.2)
- Varíe los lugares de inyección en el área del abdomen, el muslo o el deltoides para reducir el riesgo de presentar lipodistrofia y amiloidosis cutánea localizada. (2.1)
- Controle atentamente el nivel de glucosa cuando cambie a un paciente a BASAGLAR y durante las primeras semanas posteriores. (2.2)
- No diluya ni mezcle el producto con cualquier otra insulina o solución. (2.1)

CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Inyección: 100 unidades/ml (U-100) están disponibles como: (3)

- BASAGLAR KwikPen® de 3 ml para uso en un solo paciente
- BASAGLAR Tempo Pen™ de 3 ml para uso en un solo paciente

CONTRAINDICACIONES

- Durante episodios de hipoglucemia. (4)
- Hipersensibilidad a BASAGLAR o a uno de sus excipientes. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Nunca comparta* una pluma precargada de BASAGLAR con otros pacientes, aunque se haya cambiado la aguja. (5.1)
- *Hiperoglucemia o hipoglucemia con cambios en el régimen de insulina.* Realice cambios en el régimen de insulina de un paciente (p. ej., concentración

de la insulina, fabricante, tipo, lugar de inyección o método de administración) bajo una estricta supervisión médica y con un aumento de la frecuencia del control de la glucosa en la sangre. (5.2)

- *Hipoglucemia:* Puede ser mortal. Aumente la frecuencia del control de la glucosa cuando se produzcan cambios en: la dosificación de insulina, los medicamentos hipoglucemiantes simultáneos, el patrón de alimentación, la actividad física y en pacientes con trastornos renales o hepáticos e hipoglucemia asintomática. (5.3, 6.1)
- *Errores de medicación:* Pueden producirse mezclas accidentales entre productos de insulina. Indique a los pacientes que verifiquen las etiquetas de la insulina antes de la inyección. (5.4)
- *Reacciones de hipersensibilidad:* Pueden producirse reacciones de alergia severa, mortal y generalizada, incluida la anafilaxia. Deje de utilizar BASAGLAR, supervise y ofrezca tratamiento si es necesario. (5.5, 6.1)
- *Hipocalemia:* Puede ser mortal. Controle los niveles de potasio de los pacientes con riesgo de hipocalemia y ofrezca tratamiento si es necesario. (5.6)
- *Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca con uso concomitante de tiazolidinedionas (TZD):* Observe si hay signos y síntomas de insuficiencia cardíaca; considere una reducción o interrupción de las dosis si se produce insuficiencia cardíaca. (5.7)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que normalmente se asocian a productos de insulina glargina (incidencia del 5.1% o superior) son:

- Hipoglucemia, reacciones alérgicas, reacciones en el lugar de la inyección, lipodistrofia, prurito, sarpullido, edema y aumento de peso. (6.1)

Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Eli Lilly and Company al número telefónico 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) o con la FDA al número telefónico 1-800-FDA-1088, o visite el sitio web www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- *Medicamentos que afectan el metabolismo de la glucosa:* Puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina; controle atentamente el nivel de la glucosa en sangre. (7)
- *Medicamentos antiadrenérgicos* (p. ej., bloqueadores beta, clonidina, guanetidina y reserpina): Los signos y síntomas de la hipoglucemia pueden reducirse o no presentarse. (7)

Consulta la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA LOS PACIENTES y la ficha técnica para el paciente, aprobada por la FDA.

Revisión: 11/2019

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Instrucciones importantes de administración
- 2.2 Instrucciones generales de dosificación
- 2.3 Inicio de la terapia con BASAGLAR
- 2.4 Cambio a BASAGLAR desde otras terapias de insulina

3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Nunca comparta una pluma precargada de BASAGLAR con otros pacientes
- 5.2 Hiperoglucemia o hipoglucemia con cambios en el régimen de insulina
- 5.3 Hipoglucemia
- 5.4 Errores de medicación
- 5.5 Hipersensibilidad y reacciones alérgicas
- 5.6 Hipocalemia
- 5.7 Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca con el uso concomitante de agonistas de los receptores gamma activados por proliferadores peroxisomales (PPAR-gamma)

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia de ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad
- 6.3 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Insuficiencia renal

8.7 Insuficiencia hepática

8.8 Obesidad

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, problemas de fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Resumen de los estudios clínicos
- 14.2 Estudios clínicos en pacientes adultos y pediátricos con diabetes de tipo 1
- 14.3 Estudios clínicos en adultos con diabetes de tipo 2

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y manejo

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA LOS PACIENTES

* No se enumeran las secciones o subsecciones que se han omitido de la información completa de prescripción.

BASAGLAR (inyección de insulina glargina), por vía subcutánea

BAS-0005-USPI-20191125

BASAGLAR (inyección de insulina glargina), por vía subcutánea

BAS-0005-USPI-20191125

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

BASAGLAR® está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos y pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 y en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Limitaciones de Uso

BASAGLAR no se recomienda para el tratamiento de la ketoacidosis diabética.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones importantes de administración

- Revise siempre las etiquetas de la insulina antes de la administración (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.4]*).
- Capacite a los pacientes sobre el uso adecuado y las técnicas de inyección antes de iniciar el tratamiento con BASAGLAR.
- Inspeccione visualmente las plumas precargadas de BASAGLAR para descartar la presencia de material particulado y decoloración antes de la administración. No lo utilice si la solución no es clara e incolora o si observa partículas visibles.
- Injecte entre 1 y 80 unidades por inyección.
- Administre BASAGLAR por vía subcutánea en la zona del abdomen, los muslos o el deltoides, y varíe el lugar de inyección dentro de la misma zona entre una inyección y la siguiente, a fin de reducir el riesgo de presentar lipodistrofia y amiloidosis cutánea localizada. No se inyecte en áreas que presenten lipodistrofia o amiloidosis cutánea localizada (*consulte las secciones Advertencias y precauciones [5.2]* y *Reacciones adversas [6]*).
- Durante los cambios realizados en el régimen de insulina de un paciente, aumente la frecuencia del control de la glucosa en la sangre (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2]*).
- Utilice BASAGLAR con precaución en el caso de pacientes con discapacidades visuales que puedan depender de los clics audibles para marcar su dosis.
- No diluya ni mezcle BASAGLAR con otra insulina o solución, ya que el inicio de la acción o el tiempo para alcanzar el efecto máximo de BASAGLAR y la insulina mezclada se puede alterar de un modo impredecible.
- No administre por vía intravenosa o a través de una bomba de insulina, ya que ello podría provocar una hipoglucemia severa.

2.2 Instrucciones generales de dosificación

- En pacientes con diabetes de tipo 1, BASAGLAR se debe utilizar de manera concomitante con insulina de acción rápida.
- Injecte BASAGLAR por vía subcutánea una vez al día en cualquier momento del día, pero a la misma hora cada día.
- Personalice y ajuste la dosis de BASAGLAR en función de las necesidades metabólicas del paciente, los resultados del control de la glucosa en la sangre y el objetivo del control glucémico.
- Es posible que sea necesario realizar ajustes de la dosis cuando se produzcan cambios en la actividad física, en los patrones de alimentación (es decir, contenido de macronutrientes o momento de la ingesta de alimentos), durante una enfermedad aguda o cambios en la función renal o hepática. Dichos ajustes se deben realizar bajo supervisión médica con un control adecuado de los niveles de glucosa (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2]*).
- Las plumas precargadas de BASAGLAR se marcan en el selector en incrementos de 1 unidad y administran una dosis máxima de 80 unidades por inyección.

2.3 Inicio de la terapia con BASAGLAR

- La dosis inicial recomendada de BASAGLAR en pacientes con diabetes de tipo 1 debe ser equivalente a aproximadamente un tercio del requerimiento total diario de insulina. Se debe inyectar insulina de acción corta o rápida antes de las comidas para cumplir con el resto de requisitos diarios de insulina.
- La dosis inicial recomendada de BASAGLAR en pacientes con diabetes de tipo 2 es de 0,2 unidades/kg o de hasta 10 unidades una vez al día. Se puede necesitar ajustar la cantidad y el momento de inyección de insulina de acción rápida o corta y de dosificación de otros medicamentos contra la diabetes.

2.4 Cambio a BASAGLAR desde otras terapias de insulina

- En el caso de los pacientes que se cambien de otros productos de insulina glargina de 100 unidades/ml, a BASAGLAR, la dosis de BASAGLAR debe ser la misma que la del otro producto de insulina glargina, 100 unidades/ml, y el médico debe determinar el momento del día para la administración.
- En el caso de los pacientes que se cambien de un producto de insulina glargina de una sola vez al día de 300 unidades/ml, a BASAGLAR de una sola vez al día, la dosis de BASAGLAR inicial recomendada es un 80 % del producto de insulina glargina de 300 unidades/ml que se esté dejando de administrar. Esta reducción de la dosis disminuye la probabilidad de presentar hipoglucemia (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2]*).
- En el caso de que se cambie de un régimen de tratamiento con insulina de acción intermedia o prolongada (que no sea un producto de insulina glargina de 100 unidades/ml) a un régimen con BASAGLAR, es posible que se requiera realizar un cambio en la dosificación de insulina basal y puede que sea necesario ajustar la cantidad y el momento de inyección de insulinas de acción más rápida, así como la dosificación de otros medicamentos contra la diabetes.
- En el caso de los pacientes que se cambien de insulina protamina neutra de Hagedorn (NPH) de dos veces al día a BASAGLAR de una vez al día, la dosis inicial recomendada de BASAGLAR es de un 80 % de la dosis total de NPH que se esté dejando de administrar. Esta reducción de la dosis disminuye la probabilidad de presentar hipoglucemia (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2]*).

3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Inyección: 100 unidades por ml (U-100), solución transparente, incolora y estéril, disponible como:

- BASAGLAR KwikPen de 3 ml para uso en un solo paciente
- BASAGLAR Tempo Pen de 3 ml para uso en un solo paciente

4 CONTRAINDICACIONES

BASAGLAR está contraindicado:

- Durante episodios de hipoglucemia (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3]*).
- En pacientes con hipersensibilidad a la insulina glargina o a uno de sus excipientes (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.5]*).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Nunca comparta una pluma precargada de BASAGLAR con otros pacientes

Nunca se debe compartir las plumas precargadas de BASAGLAR con otros pacientes, aunque se haya cambiado la aguja. Compartirlo conlleva un riesgo de transmisión de patógenos sanguíneos.

BASAGLAR (inyección de insulina glargina), por vía subcutánea

BAS-0005-USPI-20191125

5.2 Hiperglucemia o hipoglucemia con cambios en el régimen de insulina

Los cambios en un régimen de insulina (p. ej., la concentración de insulina, el fabricante, el tipo o el método de administración) pueden afectar al control glucémico y predisponer a la hipoglucemia (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3]*) o a la hiperglucemia. Se ha informado que las inyecciones repetidas de insulina en áreas que presentan lipodistrofia o amiloidosis cutánea localizada han tenido como resultado una hiperglucemia. Además, se ha informado que un cambio repentino en el lugar de la inyección (en un área no afectada) puede provocar hipoglucemia (*consulte la sección Reacciones adversas [6]*).

Cualquier cambio en el régimen de insulina de un paciente, se debe realizar bajo estricta supervisión médica y con un aumento en la frecuencia del control de la glucosa en la sangre. Recomiende a los pacientes que se hayan inyectado repetidamente en zonas que presenten lipodistrofia o amiloidosis cutánea localizada que cambien el lugar de la inyección a áreas no afectadas y supervise atentamente que no se produzca hipoglucemia. Para pacientes con diabetes tipo 2, se pueden necesitar ajustes de la dosis de productos concomitantes contra la diabetes.

5.3 Hipoglucemia

La hipoglucemia es la reacción adversa más común asociada a la insulina, incluida la insulina BASAGLAR (*consulte la sección Reacciones adversas [6.1]*). La hipoglucemia severa puede producir convulsiones, y puede ser peligrosa para la vida o causar la muerte. La hipoglucemia puede afectar la capacidad de concentración y el tiempo de reacción; lo que puede acarrear un riesgo para el individuo y para otras personas en situaciones en las que estas capacidades sean necesarias (p. ej., al conducir o al operar maquinaria). No se debe utilizar BASAGLAR, ni ningún producto de insulina, durante los episodios de hipoglucemia (*consulte la sección Contraindicaciones [4]*).

La hipoglucemia puede surgir de forma repentina y los síntomas pueden ser diferentes en función del individuo y pueden cambiar en el mismo individuo a lo largo del tiempo. La presencia de síntomas de hipoglucemia puede ser menos pronunciada en pacientes con diabetes de larga duración, en pacientes con enfermedad diabética del nervio, en pacientes que consumen medicamentos para bloquear el sistema nervioso simpático (p. ej., bloqueadores beta) (*consulte la sección Interacciones farmacológicas [7]*), o en pacientes que presentan hipoglucemia recurrente.

Factores de Riesgo de la Hipoglucemia

El riesgo de hipoglucemia después de una inyección está relacionado con la duración de la acción de la insulina y, por lo general, es más elevado cuando el efecto de disminución de la glucosa producido por la insulina es máximo. Como con todas las preparaciones de insulina, la duración de los efectos de la reducción de la insulina BASAGLAR puede variar en función del individuo, o la duración puede ser diferente en el mismo individuo en función de muchos factores, incluida la zona de inyección, así como el suministro de sangre del lugar de inyección y la temperatura (*consulte la sección Farmacología clínica [12.2]*). El riesgo de hipoglucemia normalmente aumenta con la intensidad del control glucémico. Otros factores que pueden incrementar el riesgo de presentar una hipoglucemia incluyen cambios en los patrones de alimentación (p. ej., contenido de macronutrientes o momento de la ingesta de alimentos), cambios en el nivel de actividad física, o cambios en los medicamentos simultáneos (*consulte la sección Interacciones farmacológicas [7]*). Los pacientes con insuficiencia renal o hepática pueden presentar un mayor riesgo de hipoglucemia (*consulte la sección Uso en poblaciones específicas [8.6, 8.7]*).

Estrategias de Reducción de Riesgo para la Hipoglucemia

PSe debe formar a los pacientes y cuidadores para que sepan reconocer y controlar la hipoglucemia. El autocontrol del nivel de la glucosa en sangre desempeña un papel importante en la prevención y el control de la hipoglucemia. En pacientes con un mayor riesgo de hipoglucemia y pacientes que presentan síntomas reducidos de hipoglucemia, se recomienda aumentar la frecuencia de control del nivel de la glucosa en sangre.

El efecto duradero de BASAGLAR puede demorar la recuperación de la hipoglucemia.

5.4 Errores de medicación

Se informó de mezclas accidentales entre productos de insulina glargina, de 100 unidades/mL, y otros productos de insulina, especialmente insulinas de acción rápida. Para evitar errores de medicación entre BASAGLAR y otras insulinas, indica a los pacientes que revisen siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección.

5.5 Hipersensibilidad y reacciones alérgicas

Pueden producirse reacciones de alergia severa, mortal y generalizada, incluida la anafilaxia, con productos de insulina, incluido BASAGLAR. Si se producen reacciones de hipersensibilidad, interrumpa el uso de BASAGLAR; administre tratamiento de acuerdo con las normas convencionales y supervise al paciente hasta que los síntomas y señales desaparezcan (*consulte la sección Reacciones adversas [6.1]*). BASAGLAR está contraindicada en pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a la insulina glargina o a uno de sus excipientes (*consulte la sección Contraindicaciones [4]*).

5.6 Hipocalemia

Todos los productos de insulina, incluido BASAGLAR, provocan un cambio del potasio desde el espacio extracelular hasta el espacio intracelular y pueden provocar hipocalemia. La hipocalemia sin tratamiento puede provocar parálisis respiratoria, arritmia ventricular y muerte. Controla los niveles de potasio en los pacientes con riesgo de hipocalemia si es necesario (p. ej., pacientes que utilicen medicamentos de reducción del potasio, o pacientes que consuman medicamentos sensibles a concentraciones de potasio sérico).

5.7 Retención de líquidos e insuficiencia cardiaca con el uso concomitante de agonistas de los receptores gamma activados por proliferadores peroxisomales (PPAR-gamma)

Las tiazolidinedionas (TZD), que son agonistas de los receptores gamma activados por los proliferadores peroxisomales (PPAR), pueden provocar retención de líquidos relacionada con la dosis, especialmente cuando se combina con insulina. La retención de líquidos puede provocar o agravar los ataques cardíacos. Se deben controlar los síntomas y signos de insuficiencia cardiaca en pacientes que reciben tratamiento de insulina, incluido BASAGLAR, y un agonista de PPAR-gamma. Si se produce insuficiencia cardiaca, se debería controlar de acuerdo con las normas de atención vigentes, y se debería considerar la posibilidad de dejar los agonistas de PPAR-gamma o de reducir la dosis.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en otra sección:

- Hipoglucemia (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3]*).
- Hipersensibilidad y reacciones alérgicas (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.5]*).
- Hipocalemia (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.6]*).

6.1 Experiencia de ensayos clínicos

Dado que las pruebas clínicas se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en pruebas clínicas de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de las pruebas clínicas de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica.

Se llevaron a cabo dos estudios clínicos con BASAGLAR: uno en pacientes con diabetes del tipo 1 y otro en pacientes con diabetes del tipo 2.

La población con diabetes tipo 1 presentó las siguientes características: La edad promedio fue de 41 años y la duración promedio de la diabetes fue de 16 años. Un 58 % eran hombres. Un 75 % eran de origen caucásico, un 2 % eran negros o afroamericanos y un 4 % eran indígenas americanos o nativos de Alaska. Un 4 % eran hispanícos. Al inicio, la eGFR promedio fue de 109 ml/min/1,73m². Un 73,5 por ciento de los pacientes presentó un nivel de eGFR superior a 90 ml/min/1,73m². El IMC promedio fue de aproximadamente 26 kg/m². Al inicio, el nivel de HbA_{1c} fue de un 7,8 %. Los datos en la Tabla 1 reflejan la exposición de 268 pacientes a BASAGLAR, con una duración promedio de la exposición de 49 semanas.

BASAGLAR (inyección de insulina glargina), por vía subcutánea

BAS-0005-USPI-20191125

La población con diabetes tipo 2 presentó las siguientes características: La edad promedio fue de 59 años y la duración promedio de la diabetes fue de 11 años. Un 50 % eran hombres. Un 78 % eran de origen caucásico, un 8 % eran negros o afroamericanos y un 5 % eran indígenas americanos o nativos de Alaska. Un 28 % eran hispanicos. Al inicio, la eGFR promedio fue de 109 ml/min/1,73m². Un 67,5 por ciento de los pacientes presentó un nivel de eGFR superior a 90 ml/min/1,73m². El IMC promedio fue de aproximadamente 32 kg/m². Al inicio, el nivel de HbA_{1c} fue de un 8,3 %. Los datos en la Tabla 2 reflejan la exposición de 376 pacientes a BASAGLAR, con una duración promedio de la exposición de 22 semanas.

Las reacciones adversas comunes se definieron como las que sucedían en ≥5 % de la población investigada. Las reacciones adversas comunes durante las pruebas clínicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (distinta de la hipoglucemia) se enumeran en la Tabla 1 y en la Tabla 2, respectivamente.

Tabla 1: Reacciones adversas que sucedían en ≥5 % de los pacientes adultos con diabetes tipo 1 tratados con BASAGLAR en una prueba de 52 semanas de duración

	BASAGLAR + Insulina Lispro, % (n=268)
Infección ^a	24
Rinofaringitis	16
Infección del tracto respiratorio superior	8

^a Infecciones que no sean rinofaringitis o infección del tracto respiratorio superior.

Tabla 2: Reacciones adversas que sucedían en ≥5 % de los pacientes adultos con diabetes tipo 2 tratados con BASAGLAR en una prueba de 24 semanas de duración

	BASAGLAR + Medicamento oral contra la diabetes, % (n=376)
Infección ^a	17
Rinofaringitis	6
Infección del tracto respiratorio superior	5

^a Infecciones que no sean rinofaringitis o infección del tracto respiratorio superior.

La frecuencia de las reacciones adversas durante una prueba clínica de 5 años de duración con otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/mL, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se enumeran en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones adversas comunes en ensayo de 5 años de duración con pacientes adultos con diabetes del tipo 2 (reacciones adversas con incidencia ≥10 % y superior en comparación con otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/ml)

	Otro producto de insulina glargina, % (n=514)	NPH, % (n=503)
Hipertensión	20	19
Sinusitis	19	18
Cataratas	18	16
Bronquitis	15	14
Dolor de espalda	13	12
Tos	12	7
Infección urinaria	11	10
Diarrea	11	10
Depresión	11	10
Dolor de Cabeza	10	9

La frecuencia de las reacciones adversas durante pruebas clínicas con otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/mL, en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 se enumeran en la Tabla 4.

Tabla 4: Reacciones adversas en prueba clínica de 28 semanas de duración en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 (reacciones adversas con una frecuencia de ≥5 % e igual o superior en comparación con otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/mL)

	Otro producto de insulina glargina, % (n=174)	NPH, % (n=175)
Rinitis	5	5

Hipoglucemia Severa

La hipoglucemia es la reacción adversa que se observa con mayor frecuencia en pacientes que usan insulina, incluida la insulina BASAGLAR (consulte la sección *Advertencias y precauciones* [5.3]). Las tasas de hipoglucemia detectadas dependen de la definición de hipoglucemia que se utiliza, del tipo de diabetes, de las dosis de insulina, de la intensidad del control de glucosa, de los tratamientos de base, y de otros factores intrínsecos y extrínsecos al paciente. Por estos motivos, comparar las tasas de hipoglucemia en las pruebas clínicas de BASAGLAR con la incidencia de hipoglucemia en otros productos puede resultar engañoso, y puede no ser representativo de las tasas de hipoglucemia que se producirán en la práctica clínica.

La hipoglucemia sintomática severa se definió como un caso con síntomas consistentes con hipoglucemia que requieren la asistencia de otra persona y asociados con un nivel de glucosa en sangre inferior a 50 mg/dL (≤56 mg/dL en la prueba de 5 años de duración y ≤36 mg/dL en la prueba ORIGIN) o recuperación temprana después de la administración de carbohidratos por vía oral, administración de glucosa o glucagón por vía intravenosa.

La incidencia de hipoglucemia sintomática severa en pacientes con diabetes mellitus del tipo 1 y diabetes mellitus del tipo 2 que reciben BASAGLAR (consulte la sección *Estudios clínicos* [14]) fue de un 4 % en 52 semanas y de un 1 % en 24 semanas, respectivamente.

La incidencia de la hipoglucemia sintomática severa en un ensayo clínico con otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/ml, en niños y adolescentes de 6 a 15 años con diabetes del tipo 1 (consulte la sección *Estudios clínicos* [14]) fue de un 23 % en 26 semanas.

En la Tabla 5, se muestra la proporción de pacientes que presentan hipoglucemia sintomática severa con otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/ml, y los grupos de Tratamiento Convencional de acuerdo con el ensayo ORIGIN (consulte la sección *Estudios clínicos* [14]).

Tabla 5: Hipoglucemia Sintomática Severa en la Prueba ORIGIN

	Ensayo ORIGIN Duración promedio del seguimiento: 6,2 años	
	Otro producto de insulina glargina, 100 unidades/ml (N=6231)	Tratamiento convencional (N=6273)
Porcentaje de pacientes	6	2

Reacciones Alérgicas

Algunos pacientes que están en terapia de insulina, incluido BASAGLAR, han experimentado eritema, edema local y prurito en la zona de inyección. Estos trastornos fueron autolimitados. Se detectaron casos de alergia severa generalizada (anafilaxia) (consulte la sección *Advertencias y precauciones* [5.5]).

Edema Periférico

Algunos pacientes tratados con BASAGLAR han experimentado retención de sodio y edema, en especial si se mejoró el control metabólico anteriormente deficiente mediante la intensificación de la terapia de insulina.

Lipodistrofia

La administración de insulina por vía subcutánea, incluida la insulina BASAGLAR, ha tenido como resultado casos de lipodistrofia (depresión de la piel) o lipohipertrófia (engrosamiento o alargamiento del tejido) en algunos pacientes (consulte la sección *Dosificación y administración* [2.1]).

Aumento de peso

Se produjo aumento de peso con algunas terapias de insulina, incluido BASAGLAR, lo que se atribuyó a los efectos anabólicos de la insulina y a la disminución de glucosurias.

6.2 Inmunogenicidad

Tal como sucede con todas las proteínas terapéuticas, hay posibilidad de inmunogenicidad.

En un estudio de 52 semanas de pacientes con diabetes tipo 1, un 42 % de los pacientes que recibieron BASAGLAR una vez al día dieron positivo en el desarrollo de anticuerpos contra fármacos (ADA) al menos una vez durante el estudio, incluido el 17 % que dio positivo desde el inicio y el 25 % de pacientes que desarrolló ADA durante el estudio. El 65 por ciento de los pacientes que dieron positivo en el desarrollo de ADA en las pruebas de BASAGLAR con anticuerpos en la semana 52 siguieron dando positivo en el desarrollo de ADA en la semana 52.

En un estudio de 24 semanas de pacientes con diabetes tipo 2, un 17 % de los pacientes que recibieron BASAGLAR una vez al día dieron positivo en el desarrollo de ADA al menos una vez durante el estudio. Entre los pacientes que dieron positivo, el 5 % tenía ADA desde el principio y el 12 % desarrolló anticuerpos durante el estudio. El porcentaje vinculante de pacientes que dieron positivo desde el inicio con BASAGLAR no aumentó mucho durante el estudio. El 51 por ciento de los pacientes que tuvieron resultados positivos en el desarrollo de ADA en las pruebas de BASAGLAR con anticuerpos en la semana 24 siguieron teniendo resultados positivos en el desarrollo de ADA en la semana 24. No se observaron indicios de que estos anticuerpos tuvieran un impacto en los resultados de eficacia y de seguridad.

La detección de formación de anticuerpos depende estrechamente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo y puede verse influida por diversos factores, como: la metodología, el manejo de las muestras, el momento de la obtención de la muestra, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por este motivo, comparar la incidencia de anticuerpos en BASAGLAR con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios o en otros productos puede ser engañoso.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/mL. Dado que estas reacciones se extraen de una población voluntaria de tamaño incierto, no siempre resulta posible calcular con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a medicamentos.

Se detectaron errores de medicación en los que otros productos de insulina, en especial insulinas de acción rápida, se administraron accidentalmente en lugar de un producto de insulina glargina. Para evitar los errores de medicación entre productos de insulina glargina y otros productos de insulina, se debería indicar a los pacientes verificar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección.

Se han presentado casos de amiloidosis cutánea localizada en el lugar de la inyección. Se han informado casos de hiperglucemia con inyecciones repetidas de insulina en áreas de amiloidosis cutánea localizada; se han informado casos de hipoglucemia con un cambio repentino a un lugar de inyección no afectado.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La Tabla 6 muestra interacciones farmacológicas de importancia clínica con BASAGLAR.

Tabla 6: Interacciones farmacológicas de importancia clínica con BASAGLAR

Medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia	
<i>Medicamentos:</i>	Agentes antidiabéticos, inhibidores de la ECA, bloqueadores de receptores de la angiotensina II, disopiramide, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la monoamino oxidasa, pentoxifilina, pramlintida, propoxifeno, salicilatos, análogos somatostatina (p. ej., octreotida) y antibióticos sulfonamidas.
<i>Intervención:</i>	Se puede necesitar una reducción de la dosis y un aumento de la frecuencia de control de la glucosa cuando se administra BASAGLAR simultáneamente con estos medicamentos.
Medicamentos que pueden reducir el efecto de disminución del nivel de la glucosa en sangre que provoca BASAGLAR	
<i>Medicamentos:</i>	Antipsicóticos atípicos (p. ej., olanzapina y clozapina), corticosteroides, danazol, diuréticos, estrógenos, glucagón, isoniazida, niacina, anticonceptivos orales, fenotiazina, progestágenos (p. ej., en anticonceptivos orales), inhibidores de la proteasa, somatropina, agente simpaticomimético (p. ej., albuterol, epinefrina, terbutalina) y hormonas tiroideas.
<i>Intervención:</i>	Se puede necesitar un aumento de la dosis y un aumento de la frecuencia de control de la glucosa cuando se administra BASAGLAR simultáneamente con estos medicamentos.
Medicamentos que pueden aumentar o reducir el efecto de disminución del nivel de la glucosa en sangre que provoca BASAGLAR	
<i>Medicamentos:</i>	Alcohol, bloqueadores beta, clonidina y sales de litio. La pentamida puede provocar hipoglucemia, que puede ir seguida de la hiperglucemia.
<i>Intervención:</i>	Se puede necesitar un ajuste de la dosis y un aumento de la frecuencia de control de la glucosa cuando se administra BASAGLAR simultáneamente con estos medicamentos.
Medicamentos que pueden reducir los signos y síntomas de la hipoglucemia	
<i>Medicamentos:</i>	Bloqueadores beta, clonidina, guanetidina y reserpina
<i>Intervención:</i>	Se puede necesitar un aumento de la frecuencia de control de la glucosa cuando se administra BASAGLAR simultáneamente con estos medicamentos.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del riesgo

Los estudios publicados con el uso de productos de insulina glargina durante el embarazo no han revelado una clara asociación de los productos con insulina glargina y los resultados de desarrollo adversos (consulte la sección Datos). Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la diabetes mal controlada durante el embarazo (consulte la sección Consideraciones clínicas). En los estudios de reproducción en animales, se administró otro producto de insulina glargina a ratas antes, durante y después del embarazo en dosis de hasta 7 veces la dosis clínica de 10 unidades al día, y a conejos durante la organogénesis en dosis aproximadamente 2 veces la dosis clínica de 10 unidades al día. Los efectos de este producto de insulina glargina en general no fueron diferentes de los que se observaron con insulina humana corriente en ratas y conejos (consulte la sección Datos).

El riesgo de base estimado de los principales defectos de nacimiento es de entre un 6 % y un 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con una $HbA_{1c} >7$ y se ha informado que es de entre un 20 % y un 25 % en mujeres con una $HbA_{1c} >10$. Se desconoce el riesgo de base estimado de aborto espontáneo en la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de los principales defectos de nacimiento y de aborto en embarazos reconocidos clínicamente corresponde a entre un 2 % y un 4 %, y a entre un 15 % y un 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno o embrionario/fetal asociado a la enfermedad

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno de presentar cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro y complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de presentar los principales defectos de nacimiento, de mortinato y morbilidad relacionada con la macrosomía.

Datos

Datos humanos

Los datos publicados no informan una asociación clara entre los productos de insulina glargina y los principales defectos de nacimiento, el aborto espontáneo o los resultados adversos maternos o fetales cuando se utilizan dichos productos de insulina glargina durante el embarazo. Sin embargo, estos estudios no pueden establecer definitivamente la ausencia de riesgos debido a limitaciones metodológicas, incluido el tamaño reducido de la muestra y a que algunos de ellos no contaron con un grupo de comparación.

Datos en animales

Se han llevado a cabo estudios teratológicos y estudios de reproducción subcutánea con otro producto de insulina glargina y con insulina humana corriente en ratas y conejos de Himalaya. Este otro producto de insulina glargina se administró en ratas hembra antes del apareamiento, durante el apareamiento y a lo largo del embarazo, en dosis de hasta 0,36 mg/kg/día, que es aproximadamente 7 veces superior a la dosis inicial recomendada para los humanos por vía subcutánea de 10 unidades/día (0,008 mg/kg/día) sobre la base de mg/m². En conejos, durante la organogénesis, se administraron dosis de 0,072 mg/kg/día, que equivale aproximadamente al doble de la dosis inicial recomendada para los humanos por vía subcutánea de 10 unidades/día (0,008 mg/kg/día), sobre la base de mg/m². Los efectos de este otro producto de insulina glargina no fueron diferentes de los que se observaron con insulina humana corriente en ratas y conejos. No obstante, en conejos, cinco fetos de dos crías del grupo de alta dosis mostraron dilatación de los ventrículos cerebrales. La fertilidad y el desarrollo embrionario inicial parecían normales.

8.2 Lactancia

Resumen del Riesgo

No hay datos sobre la presencia de insulina glargina en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. La insulina endógena se encuentra presente en la leche humana.

Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna, junto con la necesidad clínica de la madre de recibir tratamiento con BASAGLAR, así como cualquier posible efecto adverso que pueda sufrir el lactante producto de la administración de BASAGLAR o de la enfermedad materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de BASAGLAR en pacientes pediátricos (de entre 6 y 15 años) con diabetes de tipo 1 a partir de un ensayo clínico adecuado y bien controlado de otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/ml, en pacientes pediátricos (de entre 6 y 15 años) con diabetes de tipo 1 y a partir de otros datos adicionales en pacientes adultos con diabetes de tipo 1 (consulte la sección Estudios clínicos [14.2]). No se ha establecido la seguridad y eficacia de BASAGLAR en pacientes pediátricos de menos de 6 años de edad con diabetes tipo 1 y pacientes pediátricos con diabetes tipo 2.

La recomendación de dosis al cambiarse a BASAGLAR en pacientes pediátricos (de entre 6 y 15 años) con diabetes de tipo 1 es la misma que la que se ha descrito para adultos (consulte las secciones Dosificación y administración [2.3, 2.4] y Estudios clínicos [14]). Como sucede en los adultos, la dosificación de BASAGLAR se debe personalizar en los pacientes pediátricos (de entre 6 y 15 años de edad) con diabetes tipo 1 en función de las necesidades metabólicas y de un control frecuente del nivel de glucosa en sangre.

En el ensayo clínico con pacientes pediátricos, los pacientes pediátricos (de 6 a 15 años) con diabetes de tipo 1 mostraron una mayor incidencia de hipoglucemia sintomática severa, en comparación con los adultos en los ensayos con diabetes de tipo 1 (consulte la sección Reacciones adversas [6.1]).

8.5 Uso geriátrico

Del número total de sujetos en los estudios clínicos de pacientes con diabetes tipo 2 que recibieron tratamiento con BASAGLAR u otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/mL, cada uno en combinación con agentes orales en un entorno de prueba clínica controlada, el 28,3 % tenían 65 años o más, mientras que el 4,5 % tenían 75 años o más. En general, no se detectaron diferencias de seguridad y eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y tampoco se han identificado diferencias en la respuesta entre las personas mayores y los pacientes más jóvenes en otros experimentos clínicos, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

No obstante, se debería actuar con precaución al administrar BASAGLAR a pacientes geriátricos. En pacientes geriátricos con diabetes, la dosis inicial, los aumentos de dosis y la dosis de mantenimiento deberían ser moderados para evitar reacciones de hipoglucemia. La hipoglucemia puede ser difícil de detectar en las personas mayores.

8.6 Insuficiencia renal

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de BASAGLAR. Algunos estudios con insulina humana han demostrado un aumento de los niveles de insulina en pacientes con insuficiencia renal. Es posible que sea necesario realizar un control más frecuente del nivel de glucosa y un ajuste de la dosis de BASAGLAR en pacientes con insuficiencia renal (consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3]).

BASAGLAR (inyección de insulina glargina), por vía subcutánea

BAS-0005-USPI-20191125

8.7 Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de BASAGLAR. Sin embargo, como sucede con todos los productos de insulina, es posible que se necesite un control más frecuente del nivel de glucosa y un ajuste de la dosis de BASAGLAR en pacientes con insuficiencia hepática (consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3]).

8.8 Obesidad

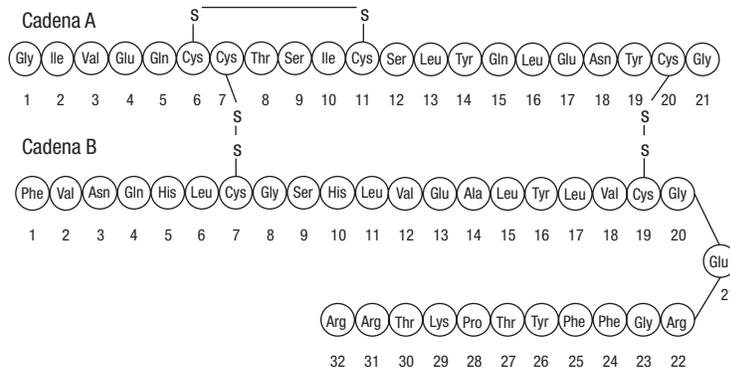
En pruebas clínicas controladas, los análisis de subgrupos en función de su IMC no evidenciaron ninguna diferencia en la seguridad y eficacia entre BASAGLAR y otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/mL.

10 SOBREDOSIS

Una administración de insulina excesiva en relación con la ingesta de alimentos, el gasto energético, o ambos, puede llevar a casos de hipoglucemia e hipocalcemia severas y algunas veces prolongadas y potencialmente mortales (consulte las secciones Advertencias y precauciones [5.3, 5.6]). Los casos de hipoglucemia leve se pueden tratar con glucosa oral. Se pueden necesitar ajustes en la dosificación del medicamento, los patrones de comida o el nivel de actividad física. Los casos más graves con coma, convulsiones o insuficiencia neurológica se pueden tratar con un glucagón subcutáneo/intramuscular o glucosa intravenosa concentrada. Se puede necesitar observación y un consumo sostenido de carbohidratos, ya que la hipoglucemia puede reaparecer tras la aparente recuperación clínica. La hipocalcemia se debe corregir de un modo adecuado.

11 DESCRIPCIÓN

La inyección de insulina glargina es una insulina de acción prolongada administrada por vía subcutánea. La insulina glargina es un análogo recombinante de la insulina humana (consulte la sección Farmacología clínica [12]). BASAGLAR se produce con tecnología recombinante de ADN por medio de una cepa de *Escherichia coli* (K12) no patogénica de laboratorio como organismo de producción. La diferencia entre la insulina glargina y la insulina humana reside en que el aminoácido asparagina se sustituye por una glicina en la posición A21 y en que se añaden dos argininas en el extremo C-Terminal de la cadena B. Químicamente, la insulina glargina es 21^A-Gly-30^B-a-L-Arg-30^B-L-Arg-insulina humana y tiene la fórmula empírica C₂₆₅H₄₀₄N₇₂O₇₈S₆ y un peso molecular de 6063. La insulina glargina tiene la siguiente fórmula estructural:



BASAGLAR (inyección de insulina glargina) es una solución clara, incolora, estéril y acuosa de acción prolongada administrada por vía subcutánea. Cada mililitro de BASAGLAR (inyección de insulina glargina) contiene 100 unidades (3,6378 mg) de insulina glargina.

Las presentaciones de la pluma precargada de BASAGLAR de 3 ml contienen los siguientes ingredientes inactivos por ml: glicerina (17 mg), meta-cresol (2,7 mg), zinc (30 mcg), contenido de óxido de zinc ajustado para proporcionar 0,03 mg de zinc iónico, y agua para inyección (USP).

Se ajusta el pH mediante la adición de soluciones acuosas de ácido clorhídrico al 10 % o de hidróxido de sodio al 10 %. BASAGLAR posee un pH de aproximadamente 4.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La actividad principal de la insulina, incluida la insulina glargina, es el control del metabolismo de la glucosa. La insulina y su análogo reducen el nivel de glucosa en sangre mediante la estimulación de la absorción periférica de glucosa, en especial a través del músculo esquelético y la grasa, y a través de la inhibición de la producción de glucosa hepática. La insulina inhibe la lipólisis y la proteólisis, y mejora la síntesis de proteínas.

12.2 Farmacodinámica

El perfil farmacodinámico de BASAGLAR se determinó después de la administración subcutánea de una dosis de 0,5 U/kg en una prueba de clamp euglicémico que se llevó a cabo en 91 sujetos sanos. El tiempo promedio para alcanzar el efecto máximo de BASAGLAR (que se mide en función de la tasa máxima de infusión de glucosa) fue de aproximadamente 12 horas. El perfil farmacodinámico de BASAGLAR tras la inyección por vía subcutánea demostró una actividad sostenida de reducción de la glucosa a lo largo de 24 horas sin ningún punto máximo pronunciado. La zona promedio en la curva de la tasa de infusión de glucosa (que mide el efecto farmacodinámico general) y la tasa máxima de infusión de glucosa fue de 1670 mg/kg y 2,12 mg/kg/min, respectivamente.

Una prueba de clamp euglicémico en 20 pacientes con diabetes tipo 1 presentó un perfil farmacodinámico similar con una actividad sostenida de reducción de la glucosa a lo largo de 24 horas tras una única dosis de 0,3 U/kg de BASAGLAR por vía subcutánea.

Después de la inyección por vía subcutánea de 0,3 unidades/kg de otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/mL, en pacientes con diabetes tipo 1, la duración de la acción tras la administración por vía subcutánea en el abdomen, deltoides o muslos fue similar.

El tiempo de acción de los productos de insulina, incluida la insulina glargina, puede variar entre individuos y en el mismo individuo.

12.3 Farmacocinética

Absorción y Biodisponibilidad

El perfil farmacocinético de BASAGLAR se determinó después de la administración subcutánea de una dosis única de 0,5 U/kg en una prueba de clamp euglicémico que se llevó a cabo en 91 sujetos sanos. La concentración de insulina en suero presentó una absorción lenta y prolongada y un perfil de tiempo/concentración relativamente constante durante 24 horas sin ningún punto máximo pronunciado.

BASAGLAR (inyección de insulina glargina), por vía subcutánea

BAS-0005-USPI-20191125

El tiempo medio para alcanzar el máximo de concentración de insulina en suero fue de 12 horas después de la inyección. En promedio, la concentración de insulina en suero bajó al nivel base en aproximadamente 24 horas. La zona promedio observada en la curva de las tasas de concentración de insulina en suero de cero a 24 horas y la concentración máxima de insulina en suero fueron de 1720 pmol*hr/L y 103 pmol/L, respectivamente.

Metabolismo y Eliminación

Tras la inyección de otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/ml, por vía subcutánea en pacientes diabéticos, la insulina glargina se metaboliza en el extremo carboxilo de la cadena Beta con formación de dos metabolitos activos M1 (21^A-Gly-insulina) y M2 (21^A-Gly-des-30^B-Thr-insulina). La actividad in vitro de M1 y M2 fue similar a la de la insulina.

Poblaciones Específicas

Edad, Raza y Género: No se han evaluado los efectos de la edad, raza y género en la farmacocinética de BASAGLAR.

Obesidad: No se ha evaluado el efecto del IMC en la farmacocinética de BASAGLAR.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, problemas de fertilidad

En ratones y ratas, los estudios de carcinogenicidad con otro producto de insulina glargina se realizaron con dosis de hasta 0,455 mg/kg, que es para la rata aproximadamente 10 veces y para el ratón aproximadamente 5 veces superior a la dosis inicial recomendada para humanos por vía subcutánea de 10 unidades/día (0,008 mg/kg/día), sobre la base de mg/m². Los resultados en las ratas hembra no fueron concluyentes debido a la elevada mortalidad en todos los grupos de dosificación durante el estudio. Se detectaron rastros de tumores en las zonas de inyección en las ratas macho (significativos estadísticamente) y en ratones macho (no significativos estadísticamente) en grupos que utilizaban vehículos de ácidos. Estos tumores no se detectaron en los animales hembra, en el control con salina, o grupos de comparación de insulina que utilizaban otros instrumentos. Se desconoce si estos hallazgos son relevantes para los humanos.

Otro producto de insulina glargina no resultó mutagénico en pruebas de detección de mutaciones de genes en bacterias y células de mamíferos (prueba Ames- y HGPRT) y en pruebas de detección de aberraciones cromosómicas (citogenética in vitro en células V79 e in vivo en hámsteres chinos).

En un estudio combinado de fertilidad prenatal y posnatal de otro producto de insulina glargina en ratas macho y hembra por vía subcutánea en dosis de hasta 0,36 mg/kg/día, aproximadamente 7 veces superior a la dosis inicial recomendada para humanos por vía subcutánea de 10 unidades/día (0,008 mg/kg/día), sobre la base de mg/m², se observó toxicidad maternal debido a la hipoglucemia dependiente de la dosis, incluidos algunos casos de muerte. En consecuencia, solo se produjo una reducción en las tasas de reproducción en los grupos con dosificación elevada. Se observaron efectos similares con la insulina NPH.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Resumen de los estudios clínicos

Se comparó la seguridad y eficacia de otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/ml, administrada una vez al día antes de dormir, con las de la insulina NPH de una vez y de dos veces al día en estudios paralelos, abiertos, aleatorios, con control activo de 2327 adultos y 349 pacientes pediátricos con diabetes mellitus de tipo 1 y 1563 adultos con diabetes mellitus de tipo 2 (consulte las Tablas 8, 9, 11 y 12). Por lo general, la reducción de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) con este otro producto de insulina glargina fue similar a la que se observó con la insulina NPH.

14.2 Estudios clínicos en pacientes adultos y pediátricos con diabetes de tipo 1

Pacientes con diabetes tipo 1 sin un control adecuado participaron en un estudio abierto, bajo un control activo, de 24 semanas de duración, con una extensión de 28 semanas, para evaluar el efecto de reducción de glucosa de BASAGLAR de una vez al día en comparación con el de otro producto de insulina glargina administrado una vez al día, de 100 unidades/mL, o un producto de insulina glargina no estadounidense aprobado, de 100 unidades/mL, (comparación entre productos de insulina glargina de 100 unidades/mL), ambos combinados con insulina lispro a la hora de la comida. Se seleccionó aleatoriamente a 535 adultos con diabetes tipo 1. La edad promedio fue de 41,2 años y la duración promedio de la diabetes fue de 16,39 años. Un 57,9 % eran hombres. Un 74,5 % eran de origen caucásico, un 2,1 % eran negros o afroamericanos y un 4,3 % eran indígenas americanos o nativos de Alaska. Un 3,9 % eran hispanicos. Un 73,5 por ciento de los pacientes presentaron un nivel de eGFR superior a 90 ml/min/1,73m². El IMC promedio fue de aproximadamente 25,54 kg/m². En la semana 24, el tratamiento con BASAGLAR provocó una reducción promedio en HbA_{1c} que no fue inferior a la que se consiguió con otros productos de insulina glargina, de 100 unidades/ml, que se usaron para la comparación (consulte la Tabla 7).

Tabla 7: Diabetes Mellitus Tipo 1 – Adultos (BASAGLAR más Insulina a la Hora de la Comida en Comparación con Otros Productos de Insulina Glargina, de 100 unidades/mL, más Insulina a la Hora de la Comida)

Parámetro de Eficacia	BASAGLAR + Insulina Lispro (n=268 ^a)	Productos de comparación de insulina glargina, 100 unidades/ml ^b + insulina lispro (N=267)
HbA_{1c} (%)		
Nivel base (promedio)	7,75	7,79
Cambio desde el período inicial (promedio ajustado ^{c,d})	-0,35	-0,46
Diferencia con los productos de comparación (promedio ajustado ^{c,d}) (IC del 95 %)		0,11 (-0,002; 0,219)
Proporción de pacientes que alcanzaron HbA _{1c} <7 % ^d	34,5%	32,2%

^a Un paciente seleccionado de forma aleatoria en el grupo de BASAGLAR no se incluyó en el Grupo Completo de Análisis

^b “Productos de insulina glargina de comparación, de 100 unidades/ml” se refiere a otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/ml, y un producto de insulina glargina, de 100 unidades/ml, no aprobado en los EE. UU., que se utilizaron en este estudio.

^c El Modelo ANCOVA incluye tratamiento, país y hora de la inyección basal de insulina de base (mañana o tarde/antes de dormir) como factores fijos y el nivel de HbA_{1c} de base como factor covariable.

^d Los resultados se calcularon a partir de un número de pacientes en el Grupo Completo de Análisis teniendo en cuenta su nivel de HbA_{1c} que se observó después del inicio. Los datos de HbA_{1c} que se observaron a las 24 semanas se extrajeron de 256 (95,5 %) y 258 (96,6 %) sujetos seleccionados de forma aleatoria en los grupos de BASAGLAR y de productos de insulina glargina comparados, de 100 unidades/ml, respectivamente.

En dos estudios clínicos (Estudios A y B), varios pacientes con diabetes tipo 1 (Estudio A; n=585, Estudio B; n=534) fueron asignados de manera aleatoria para el tratamiento basal-bolo de 28 semanas con otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/mL, o con insulina NPH. Se administró insulina humana corriente antes de cada comida. Este otro producto de insulina glargina se administró a la hora de acostarse. La insulina NPH se administró una vez al día a la hora de acostarse o por la mañana y a la hora de acostarse cuando se utilizó dos veces al día. En el Estudio A, la edad promedio fue de 39,2 años. La mayoría de pacientes eran de origen caucásico (99 %) y el 55,7 % eran hombres. El IMC promedio fue de aproximadamente 24,9 kg/m². 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 pacientes eran de origen caucásico (95,3 %) y el 50,6 % eran hombres. El IMC promedio fue de aproximadamente 25,8 kg/m². La duración promedio de la diabetes fue de 17,4 años.

En otro estudio clínico (Estudio C), varios pacientes con diabetes tipo 1 (n=619) se seleccionaron de forma aleatoria para el tratamiento basal-bolo de 16 semanas con otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/mL, o insulina NPH. Se utilizó insulina lispro antes de cada comida. Este otro producto de insulina glargina se administró una vez al día a la hora de acostarse y la insulina NPH se administró una o dos veces al día. La edad promedio fue de 39,2 años. La mayoría de pacientes eran de origen caucásico (96,9 %) y el 50,6 % eran hombres. El IMC promedio fue de aproximadamente 25,6 kg/m². La duración promedio de la diabetes fue de 18,5 años.

En estos 3 estudios, el otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/ml, y la insulina NPH presentaron efectos similares sobre la HbA_{1c} (consulte la Tabla 8) con una tasa general de hipoglucemia similar (consulte la sección Reacciones adversas [6.1]).

Tabla 8: Diabetes Mellitus Tipo 1 – Adultos (Otro Producto de Insulina Glargina, 100 unidades/mL, contra NPH)

Duración del tratamiento Tratamiento en combinación con	Estudio A 28 semanas Insulina corriente		Estudio B 28 semanas Insulina corriente		Estudio C 16 semanas Insulina lispro	
	Otro producto de insulina glargina	NPH	Otro producto de insulina glargina	NPH	Otro producto de insulina glargina	NPH
Número de sujetos tratados	292	293	264	270	310	309
HbA_{1c} (%)						
Nivel base (promedio)	8,0	8,0	7,7	7,7	7,6	7,7
Cambio ajustado promedio al final de la prueba	+0,2	+0,1	-0,2	-0,2	-0,1	-0,1
Diferencia de tratamiento (95 % CI)	+0,1 (0,0; +0,2)		+0,1(-0,1; +0,2)		0,0 (+0,1; +0,1)	
Nivel de glucosa en sangre en ayunas (mg/dL)						
Nivel base (promedio)	167	166	166	175	175	173
Cambio ajustado promedio al final de la prueba	-21	-16	-20	-17	-29	-12

Diabetes tipo 1: Pacientes pediátricos (consulte la Tabla 9)

La eficacia de BASAGLAR para mejorar el control glucémico en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 se basa en una prueba clínica adecuada y bien controlada de otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/mL, en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 (Estudio D). En este estudio clínico aleatorio bajo un control activo (Estudio D), los pacientes pediátricos (de entre 6 y 15 años de edad) con diabetes tipo 1 (n=349) fueron tratados con un régimen de insulina basal-bolo de 28 semanas en el que se utilizaba insulina humana corriente que se administraba antes de cada comida. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria a este otro producto de insulina glargina administrada una vez al día a la hora de acostarse o con insulina NPH administrada una vez o dos veces al día. La edad promedio fue de 11,7 años. La mayoría de pacientes eran de origen caucásico (96,8 %) y el 51,9 % eran hombres. El IMC promedio fue de aproximadamente 18,9 kg/m². La duración promedio de la diabetes fue de 4,8 años. Se observaron efectos similares sobre la HbA_{1c} (consulte la Tabla 9) en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 9: Diabetes mellitus tipo 1 – Pacientes pediátricos (Otro producto de insulina glargina, 100 unidades/mL, más insulina corriente contra NPH más insulina corriente)

	Estudio D	
	Otro producto de insulina glargina + insulina corriente	NPH + insulina corriente
Número de sujetos tratados	174	175
HbA_{1c}		
Nivel base (promedio)	8,5	8,8
Cambio desde el nivel base (promedio ajustado)	+0,3	+0,3
Diferencia con la NPH (promedio ajustado) (IC del 95 %)	0,0 (-0,2; +0,3)	
Nivel de glucosa en sangre en ayunas (mg/dL)		
Nivel base (promedio)	194	191
Promedio de cambio desde el nivel base	-23	-12

14.3 Estudios clínicos en adultos con diabetes de tipo 2

Los pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio doble ciego, bajo un control activo para evaluar el efecto de reducción de glucosa de BASAGLAR de una vez al día con otro medicamento antihipertensivo oral (OAM) en comparación con el efecto de otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/mL, o un producto de insulina glargina no estadounidense aprobado, de 100 unidades/mL (producto de insulina glargina comparado, de 100 unidades/mL) administrado una vez al día junto con OAM. Los pacientes no habían sido tratados con insulina (aproximadamente un 60 %) y no habían conseguido adquirir un control glucémico adecuado con al menos 2 OAM, o ya estaban en tratamiento con otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/mL, o con un producto de insulina glargina no estadounidense aprobado, de 100 unidades/mL, junto con al menos 2 OAM con un control glucémico adecuado o inadecuado (aproximadamente un 40%). Se seleccionó un total de 759 pacientes de forma aleatoria. Tres pacientes asignados de forma aleatoria a BASAGLAR no recibieron el medicamento estudiado y no se incluyeron en el análisis de eficacia. La edad promedio fue de aproximadamente 59 años. La mayoría de los pacientes eran negros (78 %) y el 50 % eran hombres. Un 68 por ciento de los pacientes presentaron un nivel de eGFR superior a 90 ml/min/1,73m². El IMC promedio fue de aproximadamente 32 kg/m². En la semana 24, el tratamiento con BASAGLAR provocó una reducción promedio en HbA_{1c} que no fue inferior a la que se consiguió con otros productos de insulina glargina, de 100 unidades/ml, que se usaron para la comparación (consulte la Tabla 10).

Tabla 10: Diabetes mellitus tipo 2 – Adultos (BASAGLAR más medicamentos antidiabéticos orales en comparación con productos de insulina glargina comparados, de 100 unidades/mL, más medicamentos antidiabéticos orales)

	BASAGLAR + medicamento oral contra la diabetes (N=376) ^a	Productos de insulina glargina de comparación, 100 unidades/mL ^b + medicamento oral contra la diabetes (N=380)
HbA_{1c} (%)		
Nivel base (promedio)	8,35	8,31
Cambio desde el período inicial (promedio ajustado ^{c,d})	-1,3	-1,3
Diferencia con los productos de comparación (promedio ajustado ^{c,d}) (IC del 95 %)	0,05 (-0,07, 0,17)	
Proporción de pacientes que alcanzaron HbA _{1c} < 7 % ^d	48,8%	52,5%

- ^a Tres pacientes asignados de forma aleatoria a BASAGLAR no recibieron el medicamento en estudio y no se incluyeron en el Grupo Completo de Análisis.
- ^b “Productos de insulina glargina de comparación, de 100 unidades/ml” se refiere a otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/ml, y un producto de insulina glargina, de 100 unidades/ml, no aprobado en los EE. UU., que se utilizaron en este estudio.
- ^c El Modelo ANCOVA incluye tratamiento, país, uso de sulfonilureas y hora de la inyección basal de insulina de base (mañana o tarde/antes de dormir) como factores fijos y el nivel de HbA_{1c} de base como factor covariable.
- ^d Los resultados se calcularon a partir de un número de pacientes en el Grupo Completo de Análisis teniendo en cuenta su nivel de HbA_{1c} que se observó después del inicio. Los datos de HbA_{1c} que se observaron a las 24 semanas se extrajeron de 331 (88 %) y 329 (87 %) sujetos seleccionados de forma aleatoria en los grupos de BASAGLAR y de productos de insulina glargina comparados, de 100 unidades/ml, respectivamente.

En un estudio clínico aleatorio y controlado (Estudio E) (n=570), se evaluó otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/mL, durante 52 semanas junto con otros medicamentos antidiabéticos orales (sulfonilureas, metformina, acarbosa o una combinación de estos medicamentos). La edad promedio fue de 59,5 años. La mayoría de pacientes eran de origen caucásico (92,8 %) y el 53,7 % eran hombres. El IMC promedio fue de aproximadamente 29,1 kg/m². La duración promedio de la diabetes fue de 10,3 años. Este otro producto de insulina glargina administrado una vez al día antes de dormir fue tan efectivo como la insulina NPH administrada una vez al día antes de dormir para reducir la HbA_{1c} y la glucosa en ayunas (consulte la Tabla 11). La tasa de hipoglucemia fue similar en los pacientes tratados con el otro producto de insulina glargina y en los tratados con insulina NPH (consulte la sección Reacciones adversas [6.1]).

En un estudio clínico aleatorio y controlado (Estudio F), se evaluó durante 28 semanas un régimen basal bolo de otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/mL, administrado una vez al día en comparación con insulina NPH administrada una o dos veces al día en pacientes con diabetes tipo 2 que no utilizaban medicamentos antidiabéticos orales (n=518). Se usó insulina humana corriente antes de las comidas, en la medida en que fue necesario. La edad promedio fue de 59,3 años. La mayoría de pacientes eran de origen caucásico (80,7 %) y el 60 % eran hombres. El IMC promedio fue de aproximadamente 30,5 kg/m². La duración promedio de la diabetes fue de 13,7 años. Este otro producto de insulina glargina presentó una eficacia similar a la de la insulina NPH de una o dos veces al día para reducir la HbA_{1c} y la glucosa en ayunas (consulte la Tabla 11) con una incidencia similar sobre la hipoglucemia (consulte la sección Reacciones adversas [6.1]).

En un estudio clínico aleatorio y controlado (Estudio G), se asignó de forma aleatoria a pacientes con diabetes tipo 2 a un tratamiento de 5 años de duración con otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/mL, de una vez al día o con insulina NPH de dos veces al día. Para los pacientes que no habían recibido ningún tratamiento anterior con insulina, la dosis inicial de este otro producto de insulina glargina o de insulina NPH fue de 10 unidades al día. Los pacientes que ya habían recibido tratamiento con insulina NPH continuaron con la misma dosis diaria de insulina NPH o empezaron este otro producto de insulina glargina con una dosis del 80% de la dosis total de insulina NPH anterior. El criterio de evaluación principal de este estudio fue una comparación de la progresión de la retinopatía diabética de 3 o más pasos en la escala ETDRS. El cambio de la 1c desde el punto base fue un criterio secundario de evaluación del estudio. Se deseaba un control glucémico similar en los 2 grupos de tratamiento para no dificultar la interpretación de los datos de retina. Los pacientes o el personal del estudio usaron un algoritmo para ajustar la dosis de este otro producto de insulina glargina y la de la insulina NPH para alcanzar el objetivo de glucosa plasmática en ayunas de ≤100 mg/dL. Tras haber ajustado la dosis de este otro producto de insulina glargina y la de la insulina NPH, había que añadir o ajustar otros agentes antidiabéticos, incluida la insulina antes de las comidas. La edad promedio fue de 55,1 años. La mayoría de pacientes eran de origen caucásico (85,3 %) y el 53,9 % eran hombres. El IMC promedio fue de aproximadamente 34,3 kg/m². La duración promedio de la diabetes fue de 10,8 años. El grupo tratado con este otro producto de insulina glargina presentó una reducción promedio de la HbA_{1c} desde el punto base inferior a la del grupo tratado con insulina NPH, que puede explicarse debido a que las dosis basales diarias del grupo tratado con este otro producto de insulina glargina fueron inferiores (consulte la Tabla 11). Ambos grupos de tratamiento presentaron una incidencia similar de hipoglucemia sintomática. La incidencia de hipoglucemia sintomática severa en el ensayo ORIGIN se detalla en la Tabla 5 (consulte la sección Reacciones adversas [6.1]).

Tabla 11: Diabetes mellitus tipo 2 – Adultos (otro producto de insulina glargina, 100 unidades/mL, contra NPH)

Duración del tratamiento Tratamiento en combinación con	Estudio E 52 semanas Agentes orales		Estudio F 28 semanas Insulina corriente		Estudio G 5 años Insulina corriente	
	Otro producto de insulina glargina	NPH	Otro producto de insulina glargina	NPH	Otro producto de insulina glargina	NPH
Número de sujetos tratados	289	281	259	259	513	504
HbA_{1c}						
Nivel base (promedio)	9,0	8,9	8,6	8,5	8,4	8,3
Promedio de cambio ajustado desde el nivel base	-0,5	-0,4	-0,4	-0,6	-0,6	-0,8

BASAGLAR (inyección de insulina glargina), por vía subcutánea

BAS-0005-USPI-20191125

Tabla 11: Diabetes mellitus tipo 2 – Adultos (otro producto de insulina glargina, 100 unidades/mL, contra NPH)

Duración del tratamiento Tratamiento en combinación con	Estudio E 52 semanas Agentes orales		Estudio F 28 semanas Insulina corriente		Estudio G 5 años Insulina corriente	
	Otro producto de insulina glargina	NPH	Otro producto de insulina glargina	NPH	Otro producto de insulina glargina	NPH
Otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/mL – NPH	-0,1		+0,2		+0,2	
Número de sujetos tratados	289	281	259	259	513	504
95 % CI para diferencia de tratamiento	(-0,3; +0,1)		(0,0; +0,4)		(+0,1; +0,4)	
Nivel de glucosa en sangre en ayunas (mg/dL)						
Nivel base (promedio)	179	180	164	166	190	180
Promedio de cambio ajustado desde el nivel base	-49	-46	-24	-22	-45	-44

Otro producto de insulina glargina, 100 unidades/ml, Momento de administración diaria (consulte la Tabla 12)

Se evaluó la seguridad y eficacia de este otro producto de insulina glargina administrado antes del desayuno y antes de la cena o a la hora de acostarse en un estudio clínico aleatorio y controlado en pacientes con diabetes tipo 1 (Estudio H; n=378). Los pacientes también recibieron tratamiento con insulina lispro a la hora de la comida. La edad promedio fue de 40,9 años. Todos los pacientes eran de origen caucásico (100 %) y el 53,7 % eran hombres. El IMC promedio fue de aproximadamente 25,3 kg/m². La duración promedio de la diabetes fue de 17,3 años. Este otro producto de insulina glargina, administrado en diferentes momentos del día provocó reducciones de los niveles de HbA_{1c} similares a las de los productos que se administraron antes de dormir (consulte la Tabla 12). En estos pacientes, los datos están disponibles a partir de un control de la glucosa en el hogar de 8 puntos. El nivel máximo promedio de glucosa en sangre se observó justo antes de la inyección de este otro producto de insulina glargina, independientemente del momento de inyección.

En este estudio, un 5 % de los pacientes que se administraban este otro producto de insulina glargina antes del desayuno, interrumpieron el tratamiento debido a su ineficacia. Ninguno de los pacientes de los otros dos grupos interrumpió el tratamiento por este motivo. Se evaluó la seguridad y eficacia de este otro producto de insulina glargina administrado antes del desayuno o a la hora de acostarse en un estudio clínico aleatorio, bajo un control activo (Estudio I, n=697) en pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales sin un control adecuado. Todos los pacientes en este estudio también recibieron glimepirida de 3 mg una vez al día. La edad promedio fue de 60,8 años. La mayoría de pacientes eran de origen caucásico (96,6 %) y el 53,7 % eran hombres. El IMC promedio fue de aproximadamente 28,7 kg/m². La duración promedio de la diabetes fue de 10,1 años. Este otro producto de insulina glargina administrado antes del desayuno fue al menos tan efectivo como el otro producto de insulina glargina administrado antes de dormir o la insulina NPH administrada antes de dormir para reducir la HbA_{1c} (consulte la Tabla 12).

Tabla 12: Diabetes Mellitus Tipo 1 – Adultos (Otro Producto de Insulina Glargina, de 100 unidades/mL, más Insulina Lispro) y Diabetes Mellitus Tipo 2 – Adultos (Otro Producto de Insulina Glargina, de 100 unidades/mL, más Glimepirida contra Insulina NPH más Glimepirida)

Duración del tratamiento Tratamiento en combinación con	Estudio H 24 semanas Insulina lispro			Estudio I 24 semanas Glimepirida		
	Otro producto de insulina glargina en el desayuno	Otro producto de insulina glargina en la cena	Otro producto de insulina glargina a la hora de acostarse	Otro producto de insulina glargina en el desayuno	Otro producto de insulina glargina a la hora de acostarse	NPH Antes de dormir
Cantidad de sujetos tratados ^a	112	124	128	234	226	227
HbA_{1c}						
Nivel base (promedio)	7,6	7,5	7,6	9,1	9,1	9,1
Promedio de cambio desde el nivel base	-0,2	-0,1	0,0	-1,3	-1,0	-0,8

^a Intención de tratamiento.

^b Cantidad total de pacientes evaluables para la seguridad.

^c No aplicable.

Prueba de cinco años para evaluar la progresión de la retinopatía

Se evaluó la retinopatía en estudios clínicos con otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/mL, por medio del análisis de acontecimientos adversos que se observaron en la retina y de una fotografía del fondo. Los números de acontecimientos adversos que se observaron en la retina en los grupos de tratamiento con este otro producto de insulina y con insulina NPH fueron similares en los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Se comparó otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/ml, con insulina NPH en un estudio clínico aleatorio de 5 años de duración que evaluaba la progresión de retinopatía por medio de evaluaciones con fotografía de fondo con un protocolo de calificación derivado de la Escala de Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética (ETDRS). Los pacientes sufrían diabetes de tipo 2 (edad promedio de 55 años) sin retinopatía (86 %) o con retinopatía leve (14 %) al inicio. La HbA_{1c} media inicial fue de un 8,4 %. El resultado principal fue un progreso de 3 o más pasos en la escala ETDRS al final del estudio. También se consideró a los pacientes con procedimientos oculares predefinidos después del comienzo (fotocoagulación panretinal para la retinopatía diabética proliferativa o retinopatía diabética no proliferativa grave, fotocoagulación local para la neovascularización y vitrectomía para la retinopatía diabética) como progresiones de 3 pasos, a pesar del cambio de puntuación en la escala ETDRS desde el inicio. Las calificaciones de retinopatía fueron independientes de la asignación al grupo de tratamiento. Los resultados del criterio de evaluación principal se detallan en la Tabla 13 tanto para las personas por protocolo como para las personas con intención de tratamiento, y se puede observar una similitud entre este otro producto de insulina glargina y la insulina NPH en la progresión de la retinopatía diabética de acuerdo con la evaluación de estos resultados.

BASAGLAR (inyección de insulina glargina), por vía subcutánea

BAS-0005-USPI-20191125

Tabla 13: Cantidad (%) de pacientes con progresión de 3 o más pasos en la escala ETRDS al final del estudio

	Otro Producto de Insulina Glargina, de 100 unidades/mL (%)	NPH (%)	Diferencia ^{a,b} (SE)	95 % CI para diferencia
Por protocolo	53/374 (14,2 %)	57/363 (15,5 %)	-2,0 % (2,6 %)	-7,0% a +3,1%
Intención de tratamiento	63/502 (12,5 %)	71/487 (14,6 %)	-2,1 % (2,1 %)	-6,3% a +2,1%

^a Diferencia = otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/ml: NPH

^b Por medio de un modelo lineal generalizado (SAS GENMOD) con tratamiento y estratos de HbA_{1c} de base (límite del 9,0 %) como variables independientes de clasificación, y con distribución binomial y función del vínculo de identidad.

El Estudio ORIGIN

La prueba de disminución total con intervención inicial de glargina (ORIGIN) fue un estudio aleatorio, abierto, con diseño factorial de 2x2. Se llevó a cabo una intervención en el ensayo ORIGIN para comparar el efecto de otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/ml, con el tratamiento convencional de resultados cardiovasculares adversos en 12 537 participantes de ≥50 años con niveles de glucosa anómalos (es decir, alteración del nivel de glucosa en ayunas [IFG] o alteración de la tolerancia a la glucosa [IGT]) o diabetes mellitus precoz de tipo 2 y enfermedad cardiovascular (CV) establecida o con factores de riesgo CV desde el principio.

El objetivo de esta prueba era demostrar que el uso de este otro producto de insulina glargina podía disminuir de forma significativa el riesgo de resultados cardiovasculares adversos con respecto al tratamiento convencional. Se usaron dos criterios de evaluación cardiovascular principales en ORIGIN. El primer criterio de evaluación principal fue el tiempo hasta la primera aparición de un acontecimiento cardiovascular adverso definido como la muerte CV compuesta, infartos al miocardio no mortales y apoplejía no mortal. El segundo criterio de evaluación principal fue el tiempo hasta la aparición de la muerte CV, los infartos al miocardio no mortales o la apoplejía no mortal o los procesos de revascularización u hospitalización por ataques cardíacos.

Los participantes se asignaron de forma aleatoria a este otro producto de insulina glargina (N=6264) ajustada para alcanzar el objetivo de glucosa plasmática en ayunas de ≤95 mg/dL o a tratamiento convencional (N=6273). Las características antropométricas y de la enfermedad estuvieron equilibradas al principio. La edad promedio fue de 64 años y el 8% de los participantes tenían 75 años o más. La mayoría de los participantes eran hombres (65%). El 59 por ciento eran de origen caucásico, el 25 % eran latinos, el 10 % eran asiáticos y el 3 % eran negros. El IMC inicial promedio fue de 29 kg/m². Aproximadamente un 12 % de los pacientes presentó niveles anómalos de glucosa (IGT y/o IFG) al principio y un 88 % tenía diabetes tipo 2. Para pacientes con diabetes tipo 2, un 59 % recibieron tratamiento con el único medicamento antidiabético oral, un 23 % tenía diabetes, pero no consumía ningún medicamento antidiabético y un 6 % fueron diagnosticados durante el procedimiento de detección. El nivel promedio de HbA_{1c} (SD) al principio fue de un 6,5 % (1,0). El 59 por ciento de los participantes ya había sufrido una enfermedad cardiovascular y el 39 % habían sido diagnosticados con cardiopatía isquémica u otros factores de riesgo cardiovascular.

Las estadísticas vitales estaban disponibles para el 99,9 % y el 99,8 % de los participantes asignados de forma aleatoria al tratamiento con este otro producto de insulina glargina y para el tratamiento convencional, respectivamente, al final de la prueba. La duración promedio del seguimiento fue de 6,2 años [intervalo: de 8 días a 7,9 años]. El nivel promedio de HbA_{1c} (SD) al final del estudio fue de un 6,5 % (1,1) y un 6,8 % (1,2) en el grupo en este otro producto de insulina glargina y en el grupo de tratamiento convencional, respectivamente. La dosis promedio de este otro producto de insulina glargina al final del estudio fue de 0,45 U/kg. Un 81 por ciento de los pacientes asignados de forma aleatoria a este otro producto de insulina glargina estaban utilizando este otro producto de insulina glargina al final del estudio. El cambio promedio del peso corporal desde el principio hasta la última visita de tratamiento fue de 2,2 kg más en el grupo tratado con este otro producto de insulina glargina que en el grupo tratado de forma convencional.

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

Tabla 14: Resultados cardiovasculares adversos en ORIGIN – Análisis del tiempo hasta el primer acontecimiento

	Otro producto de insulina glargina, 100 unidades/ml N=6264	Tratamiento convencional N=6273	Otro producto de insulina glargina, de 100 unidades/mL contra tratamiento convencional
	n (Eventos por 100 años-paciente)	n (Eventos por 100 años-paciente)	Tasa de Riesgos (95 % CI)
Criterios de evaluación principales			
Muerte CV, infartos al miocardio no mortales y apoplejía no mortal	1041 (2,9)	1013 (2,9)	1,02 (0,94; 1,11)
Muerte CV, infartos al miocardio no mortales y apoplejía no mortal, procedimientos de revascularización u hospitalización por insuficiencia cardíaca	1792 (5,5)	1727 (5,3)	1,04 (0,97; 1,11)
Elementos de los criterios de evaluación principales			
Muerte CV	580	576	1,00 (0,89; 1,13)
Infartos al miocardio (mortales o no mortales)	336	326	1,03 (0,88; 1,19)
Apoplejía (mortal o no mortal)	331	319	1,03 (0,89; 1,21)
Revascularizaciones	908	860	1,06 (0,96; 1,16)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	310	343	0,90 (0,77; 1,05)

En el ensayo ORIGIN, la incidencia general de casos de cáncer (de todos los tipos) o de fallecimiento por cáncer (consulte la Tabla 15) fue similar entre todos los grupos de tratamiento.

BASAGLAR (inyección de insulina glargina), por vía subcutánea

BAS-0005-USPI-20191125

Tabla 15: Resultados Adversos del Cáncer en ORIGIN – Análisis del Tiempo Hasta el Primer Acontecimiento

	Otro producto de insulina glargina, 100 unidades/ml N=6264	Tratamiento convencional N=6273	Otro Producto de Insulina Glargina, de 100 unidades/mL contra Tratamiento Convencional
	n (Eventos por 100 años-paciente)	n (Eventos por 100 años-paciente)	Tasa de Riesgos (95 % CI)
Criterios de evaluación del cáncer			
Cualquier caso de cáncer (nuevo o recurrente)	559 (1,56)	561 (1,56)	0,99 (0,88; 1,11)
Nuevos casos de cáncer	524 (1,46)	535 (1,49)	0,96 (0,85; 1,09)
Fallecimiento por cáncer	189 (0,51)	201 (0,54)	0,94 (0,77; 1,15)

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Presentación

BASAGLAR es (inyección de insulina glargina) es una solución clara, incolora y estéril, sin partículas visibles, de 100 unidades por ml (U-100) disponible como:

BASAGLAR	Volumen total	Número NDC	Tamaño del paquete
BASAGLAR KwikPen de uso para un solo paciente	3 mL	0002-7715-59 (HP-7715)	5 plumas
BASAGLAR Tempo Pen de uso para un solo paciente ^a	3 mL	0002-8214-05 (HP-8214)	5 plumas

^a Tempo Pen contiene un componente que permite la conectividad de datos cuando se utiliza con un transmisor compatible.

Los dispositivos BASAGLAR KwikPen y Tempo Pen se marcan en incrementos de 1 unidad. Las agujas no están incluidas.

Se recomienda usar este producto con las agujas para plumas de insulina de Becton, Dickinson & Company, que se venden por separado.

16.2 Almacenamiento y manejo

Desechar en la caja sellada original con las Instrucciones de uso proporcionadas.

No congele BASAGLAR. No utilice BASAGLAR si se ha congelado.

BASAGLAR se debe proteger del calor directo y de la luz.

No lo utilice después de la fecha de caducidad. Las plumas precargadas BASAGLAR se deben utilizar dentro de un período de 28 días o se deben desechar, incluso si aún contienen BASAGLAR.

Las condiciones de almacenaje se detallan en la siguiente tabla:

	En desuso (sin abrir) Temperatura ambiente (hasta 86 °F [30 °C])	En desuso (sin abrir) Refrigerado (de 36 °F a 46 °F [de 2 °C a 8 °C])	En uso (Abierto) a temperatura ambiente, (hasta 86 °F [30 °C])
BASAGLAR KwikPen de 3 ml para uso en un solo paciente	28 días	Hasta fecha de caducidad	28 días, No refrigerar.
BASAGLAR Tempo Pen de 3 ml para uso en un solo paciente	28 días	Hasta fecha de caducidad	28 días, No refrigerar.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA LOS PACIENTES

Consulte la ficha técnica para el paciente, aprobada por la FDA (Información para el Paciente e Instrucciones de Uso).

Nunca comparta una pluma precargada BASAGLAR entre pacientes

Aconseje a los pacientes que nunca compartan BASAGLAR KwikPen con otra persona, aunque hayan cambiado la aguja, ya que ello conlleva el riesgo de transmisión de patógenos sanguíneos (consulte la sección *Advertencias y precauciones* [5.1]).

Hiperglucemia o Hipoglucemia

Informe a los pacientes que la hipoglucemia es la reacción adversa más frecuente de la insulina. Informe a los pacientes sobre los síntomas de la hipoglucemia. Explique a los pacientes que la hipoglucemia puede perjudicar la capacidad de concentración y de reacción. Esto puede suponer un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son especialmente importantes, como al conducir u operar maquinaria. Aconseje a los pacientes que sufren hipoglucemia frecuentemente, que presenten síntomas reducidos de hipoglucemia o que presenten hipoglucemia asintomática que tengan cuidado al conducir u operar maquinaria.

Indique a los pacientes que los cambios en el régimen de insulina pueden predisponer a la hiperglucemia o la hipoglucemia, y que los cambios en el régimen de insulina se deben realizar bajo estricta supervisión médica (consulte la sección *Advertencias y precauciones* [5.2]).

Errores de medicación

Informe a los pacientes que deben comprobar siempre la etiqueta antes de cada inyección (consulte la sección *Advertencias y precauciones* [5.4]).

Administración

BASAGLAR solo se debe usar si la solución es clara y sin color ni grumos. Se debe advertir a los pacientes que BASAGLAR NO debe diluirse o mezclarse con ninguna otra insulina o solución (consulte la sección *Dosificación y administración* [2.1]).

Control de la Hipoglucemia y Manejo de Situaciones Especiales

Se debe informar a los pacientes sobre los procedimientos de autocontrol, que incluyen el control de los niveles de glucosa, la técnica correcta de inyección y el control de la hipoglucemia y la hiperglucemia. Se debe informar a los pacientes sobre el manejo de situaciones especiales, como las enfermedades intercurrentes (enfermedad, estrés o trastornos emocionales), la omisión o dosificación incorrecta de insulina, la administración errónea de una dosis demasiado alta de insulina, la ingesta inadecuada de alimentos y el salto de comidas (consulte la sección *Advertencias y precauciones* [5.3]). Anime a los pacientes a que consulten la "Información para el paciente" de BASAGLAR para obtener información adicional sobre los posibles efectos colaterales de la terapia con insulina, incluida la lipodistrofia (y la necesidad de variar las zonas de inyección dentro de la misma zona del cuerpo), aumento de peso, reacciones alérgicas e hipoglucemia.

Documentación revisada en noviembre del 2019



Comercializado por: Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN 46285, EE. UU

Copyright © 2015, 2019, Eli Lilly and Company. Todos los derechos reservados.

BAS-0005-USPI-20191125

PP-BV-US-1681

BASAGLAR (inyección de insulina glargina), por vía subcutánea

BAS-0005-USPI-20191125

