

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	INSULINA GLARGINA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para inyección SC
<b>Fortaleza:</b>	100 IU/mL
<b>Presentación:</b>	<p>Estuche con 1 blister de PVC o PET por 5 cartuchos de vidrio incoloro con 3 mL cada uno.</p> <p>Estuche con 5 plumas jeringa auto-inyector por 1 cartucho de vidrio incoloro con 3 mL cada una.</p> <p>Estuche por 1 vial de vidrio incoloro con 10 mL.</p>
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	GEROPHARM S.L., San Petersburgo, Federación de Rusia.
<b>Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país(es):</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>GEROPHARM S.L., Pushkin, Federación de Rusia. Construcción 1. Ingrediente farmacéutico activo.</li><li>GEROPHARM S.L., Obolensk, Federación de Rusia. Construcción 5. Edificio 1. Producto terminado (cartucho). Ensamblaje de la pluma jeringa auto-inyector</li></ol>
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	B-22-069-A10
<b>Fecha de Inscripción:</b>	01 de noviembre de 2022
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Insulina glargina	100 UI (equivalente a 3.64 mg)
Glicerol	
m-Cresol	
Cloruro de cinc	
Agua para inyecciones	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

**Indicaciones terapéuticas:**

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

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**Precauciones.**

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

Entre las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia se cuentan los medicamentos antidiabéticos orales, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la disopiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores del mono amino-oxidasa (MAO), la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos y los antibióticos del tipo de las sulfamidas.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante se incluyen los corticosteroides, el danazol, el diazóxido, los dinitrofenoles, el glucagón, la isoniazida, los estrógenos y los progestágenos, los derivados de fenotiazina, la somatotropina, los medicamentos simpaticomiméticos (p.ej. epinefrina [adrenalina], salbutamol, terbutalina) las hormonas tiroideas, medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej. clozapina y olanzapina) e inhibidores de la proteasa.

Los betabloqueantes, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglucemia, que algunas veces puede ir seguida de una hiperglucemia.

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

**Efectos indeseables:**Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia (muy frecuente) que es por lo general, la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina, puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran según el sistema órgano-clase y en orden decreciente de incidencia, las siguientes reacciones adversas relacionadas, procedentes de ensayos clínicos: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ), muy raras ( $< 1/10,000$ ).

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

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia					
Trastornos del sistema nervioso					Disgeusia	
Trastornos oculares				Trastorno visual Retinopatía		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Lipohipertrofia	Lipoatrofia			Amiloidosis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el punto de inyección		Edema		

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Las crisis hipoglucémicas graves, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir lesiones neurológicas. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser potencialmente mortales.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

#### Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glargina) o a los excipientes, pueden acompañarse, por ejemplo, de reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock, pudiendo ser potencialmente mortales.

#### Trastornos oculares

Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar un trastorno visual temporal, debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina, con una

mejora brusca del control de la glucemia, puede estar asociado a un deterioro temporal de la retinopatía diabética. En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se ha tratado con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden ocasionar una amaurosis transitoria.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

La lipodistrofia (incluida la lipohipertrofia, la lipoatrofia) y la amiloidosis cutánea pueden desarrollarse en el lugar de la inyección y retrasar la absorción de la insulina. Cambiar periódicamente el lugar de inyección en la misma zona anatómica ayudará a reducir o prevenir el desarrollo de estas reacciones.

#### *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Reacciones en el punto de inyección que incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón o inflamación. La mayor parte de las reacciones leves a la insulina, en el punto de inyección, se resuelven habitualmente en unos días o en pocas semanas.

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

#### Población pediátrica

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

Las notificaciones de reacciones adversas recibidas en la postcomercialización incluyeron relativamente más frecuentemente reacciones en el lugar de inyección (dolor en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección) y reacciones en la piel (rash, urticaria) en niños y adolescentes ( $\leq 18$  años) que en adultos.

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

### **Posología y modo de administración:**

#### Posología

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

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

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

La potencia de este medicamento se establece en unidades. Estas unidades son exclusivas de Insulina Glargina y no son las mismas que las unidades o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina.

### Poblaciones especiales

#### Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años)

En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede producir una disminución constante de las necesidades de insulina.

#### Insuficiencia renal

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

#### Insuficiencia hepática

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

#### Población pediátrica

- Adolescentes y niños a partir de los 2 años de edad

La seguridad y eficacia de Insulina Glargina ha sido establecida en adolescentes y niños a partir de 2 años de edad. La pauta posológica (dosis y horario) se debe ajustar de manera individual.

- Niños menores de 2 años

La seguridad y eficacia de Insulina Glargina no ha sido establecida. No se dispone de datos.

#### Cambio de otras insulinas a Insulina Glargina

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

#### Cambio de insulina NPH dos veces al día a Insulina Glargina

Los pacientes que vayan a modificar su pauta de insulina basal de insulina NPH dos veces al día a una única dosis diaria con Insulina Glargina, deben reducir su dosis diaria de insulina basal entre un 20 y un 30 % durante las primeras semanas de tratamiento, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia nocturna y matutina.

#### Cambio de insulina glargina 300 unidades/ml a Insulina Glargina

Insulina Glargina y Toujeo (insulina glargina 300 unidades/ml) no son bioequivalentes ni son directamente intercambiables. Los pacientes que vayan a cambiar su pauta de insulina basal de insulina glargina 300 unidades/ml una vez al día a Insulina Glargina una vez al día, deben reducir su dosis aproximadamente un 20%, para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Durante las primeras semanas, esta disminución debe compensarse, al menos en parte, con un incremento de la insulina en las horas de las comidas, debiendo ajustar esta pauta posteriormente de forma individual.

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

Con la mejora del control metabólico y el incremento resultante de la sensibilidad a la insulina puede ser necesario un nuevo ajuste de la dosis pauta. También puede requerirse un ajuste de la dosis, por ejemplo, si cambia el peso, el estilo de vida del paciente, el horario de administración de la dosis de insulina o si surgen otras circunstancias que puedan inducir una mayor sensibilidad a la hipo o hiperglucemia.

Los pacientes con dosis elevadas de insulina a causa de la presencia de anticuerpos antiinsulina humana pueden experimentar una respuesta mejorada a la insulina con Insulina Glargina.

### Forma de administración

#### Insulina Glargina se administra por vía subcutánea.

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

No existen diferencias clínicamente relevantes en los niveles séricos de insulina o de glucosa tras la administración de Insulina Glargina en el abdomen, en el muslo o en el deltoides. Es necesario cambiar constantemente el sitio de inyección dentro de la misma área anatómica para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis de la piel.

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

#### Insulina Glargina, 100 unidades/ml solución para administración subcutánea en un cartucho

Para más información acerca de la manipulación.

#### Insulina Glargina, 100 unidades/ml solución para administración subcutánea en pluma precargada (Rinastra® II)

Antes de usar Rinastra® II, las instrucciones de uso incluidas en el prospecto se deben leer cuidadosamente.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

##### Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la insulina glargina durante el embarazo en estudios clínicos controlados. Existe un elevado número de datos sobre mujeres embarazadas (datos en más de 1000 embarazos) que indican que insulina glargina no produce efectos adversos específicos sobre el embarazo, ni malformaciones específicas ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. El uso de Insulina Glargina se puede considerar durante el embarazo, en aquellos casos en los que esté clínicamente indicado.

Es esencial que las pacientes con diabetes preexistente o gravídica mantengan un buen control metabólico durante el embarazo para prevenir los resultados adversos asociados a hiperglucemia. Las necesidades de insulina pueden disminuir durante el primer trimestre y generalmente aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Inmediatamente después del

parto, las necesidades de insulina disminuyen de forma rápida (aumento del riesgo de hipoglucemia), siendo esencial un control cuidadoso de la glucosa.

### Lactancia

Se desconoce si la insulina glargina se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en niños/recién nacidos lactantes puesto que la insulina glargina como péptido es digerida en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano. Las mujeres en periodo de lactancia pueden necesitar ajustes en la dosis de insulina y en la dieta.

### Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos en términos de fertilidad.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia de un trastorno visual. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en que estas capacidades sean de especial importancia (p.ej. conducir un automóvil o utilizar máquinas). Debe advertirse a los pacientes que adopten precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con ausencia o reducción de la capacidad para percibir los síntomas de aviso de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Deberá considerarse la conveniencia de conducir o utilizar máquinas en estas circunstancias.

### **Sobredosis:**

#### Síntomas

La sobredosis de insulina puede dar lugar a hipoglucemia grave y, en ocasiones, de larga duración que puede ser potencialmente mortal.

#### Medidas

Los episodios leves de hipoglucemia se pueden tratar normalmente con carbohidratos por vía oral, pudiéndose requerir ajustes de la dosis del medicamento, de las pautas dietéticas o del ejercicio físico.

Los episodios más graves con coma, convulsiones o trastornos neurológicos se pueden tratar con glucagón intramuscular/subcutáneo o con solución glucosada concentrada por vía intravenosa. Puede ser necesaria una ingesta mantenida de carbohidratos y someter al paciente a observación porque la hipoglucemia puede recurrir tras una aparente recuperación clínica.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: A10AE04.

Grupo farmacoterapéutico: A - tracto alimentario y metabolismo, A10 - drogas usadas en la diabetes, A10A - insulinas y análogos, A10AE - insulinas y análogos de acción prolongada para inyección.

Insulina Glargina es un bioanálogo a Lantus (medicamento biosimilar).

### Mecanismo de acción

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

La insulina glargina se metaboliza en 2 metabolitos activos M1 y M2.

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

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

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

### Efectos farmacodinámicos

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

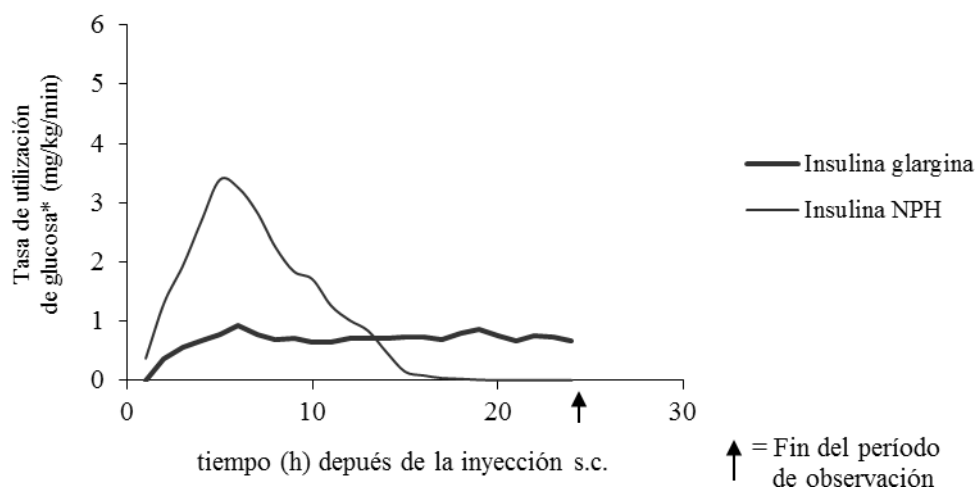
En ciertos estudios clínicos farmacológicos, la insulina glargina y la insulina humana por vía intravenosa han demostrado ser equipotentes cuando se administran a las mismas dosis. Como ocurre con todas las insulinas, el curso temporal de acción de la insulina glargina puede verse afectado por el ejercicio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

En estudios de clamp euglicémico en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 1, el inicio de la acción de la insulina glargina subcutánea fue más lento que el de la insulina NPH humana, su perfil de acción fue suave y sin pico, y la duración de su efecto fue prolongada.

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



### Perfil de actividad en pacientes diabéticos tipo 1



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

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

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

En estudios clínicos se observaron anticuerpos que presentaban reacción cruzada con la insulina humana y la insulina glargina, con la misma frecuencia tanto en los grupos de tratamiento con insulina-NPH como con insulina glargina

#### Eficacia clínica y seguridad

Los efectos de insulina glargina (administrado una vez al día) sobre la retinopatía diabética se evaluaron en un ensayo de 5 años de duración, abierto, controlado frente a insulina NPH (administrada 2 veces al día), en 1.024 pacientes con diabetes tipo 2, en los que se evaluó la progresión de retinopatía en tres o más grados en la escala del Estudio para el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética (ETDRS) mediante fotografía de fondo de ojo. No se han observado diferencias significativas en la progresión de la retinopatía diabética al comparar insulina glargina frente a insulina NPH.

El estudio ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) fue un estudio de diseño factorial 2x2, aleatorizado, multicéntrico realizado en 12.537 participantes con alto riesgo cardiovascular (CV) con alteración de la glucosa en ayunas (IFG) o alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT) (12% de los participantes) o diabetes mellitus tipo 2 tratados con  $\leq 1$  antidiabético oral (88% de los participantes). Los participantes fueron aleatorizados

(1:1) para recibir insulina glargina (n = 6.264), titulada (ajustada) hasta alcanzar unos valores de Glucemia en ayunas (FPG)  $\leq 95$  mg/dl (5,3 mM), o tratamiento estándar (n = 6.273).

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

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

Insulina glargina 100 U/ml no alteró el riesgo relativo de enfermedad CV y mortalidad CV cuando se comparó con el tratamiento estándar. No existieron diferencias entre insulina glargina y el tratamiento estándar para las dos variables principales; ni para cualquier componente de la variable compuesta; para la mortalidad por cualquier causa; o para el resultado microvascular.

La dosis media de insulina glargina 100 U/ml al final del estudio fue 0,42 U/kg. Al inicio los participantes tuvieron un valor medio de HbA1c de 6,4 % y medianas de HbA1c durante el tratamiento que van del 5,9 al 6,4% en el grupo de insulina glargina, y 6,2 % a 6,6 % en el grupo de tratamiento estándar durante la duración del seguimiento.

Las tasas de hipoglucemia grave (casos por 100 participantes/año de exposición) fueron 1,05 para insulina glargina y 0,30 para el grupo de tratamiento estándar y las tasas de hipoglucemia no grave fueron 7,71 para insulina glargina y 2,44 para el grupo de tratamiento estándar. Durante el transcurso de los 6 años del estudio, el 42 % del grupo de insulina glargina no experimentó ninguna hipoglucemia.

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

### Población pediátrica

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

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

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

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

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

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

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

Después de la inyección subcutánea de Insulina Glargina en pacientes diabéticos, la insulina glargina es metabolizada rápidamente en la terminación carboxil de la cadena Beta con la formación de dos metabolitos activos, M1 (21A-Gly-insulina) y M2 (21A-Gly-des-30B-Thr insulina). El principal compuesto circulante en plasma, es el metabolito M1. La exposición a M1 incrementa con la dosis administrada de Insulina Glargina. Los hallazgos farmacocinéticos y farmacodinámicos indican que el efecto de la inyección subcutánea de Insulina Glargina se basa principalmente en la exposición a M1. En la mayoría de los sujetos no se detectaron insulina glargina y su metabolito M2 y cuando fueron detectados, sus concentraciones fueron independientes de la dosis administrada de Insulina Glargina.

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

#### Población pediátrica

La farmacocinética se evaluó en un estudio clínico en niños de 2 años a menores de 6 años con diabetes mellitus tipo 1. Los niveles en plasma de insulina glargina y sus principales metabolitos M1 y M2 se midieron en niños tratados con insulina glargina, mostrando patrones de concentración plasmática similares a los encontrados en adultos y sin mostrar evidencia de acumulación de insulina glargina o sus metabolitos con dosificación crónica.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Todo el medicamento restante y los residuos deben eliminarse de acuerdo con los requisitos legislativos nacionales establecidos.

Hay que inspeccionar Insulina Glargina antes de usarlo. Sólo se debe usar si la solución es transparente, incolora, carece de partículas sólidas visibles, y si presenta una consistencia acuosa. Dado que Insulina Glargina es una solución, no necesita disolución antes de su uso. Insulina Glargina no debe mezclarse con otra insulina o diluirse. La mezcla o dilución puede cambiar su tiempo/perfil de acción y la mezcla puede formar precipitados.

Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre insulina glargina y otras insulinas.

#### Insulina Glargina, 100 unidades/ml solución para administración subcutánea en un cartucho Pluma de insulina

Los cartuchos de Insulina Glargina se deben utilizar únicamente con las plumas: Insulina Glargina deben usarse solamente con plumas-jeringas HumaPen® Savvio, RinsaPen® I, RinsaPen® II. En su país, puede que solamente estén comercializadas algunas de estas plumas.

La pluma debe utilizarse tal y como se recomienda en la información facilitada por el fabricante del dispositivo. Las instrucciones del fabricante para el uso de la pluma se deben seguir cuidadosamente al cargar el cartucho, insertar la aguja y administrar la inyección de insulina. Si la pluma de insulina está dañada, o no funciona correctamente (debido a defectos mecánicos), se debe desechar y utilizar una pluma de insulina nueva.

Si la pluma-jeringa está defectuosa (ver las Instrucciones de uso de la pluma-jeringa), la solución puede ser transferida del cartucho a una jeringa (adecuada para una concentración de insulina de 100 U/ml) y usarse para inyecciones.

#### Cartucho

Antes de su inserción en la pluma, el cartucho se debe mantener a temperatura ambiente durante 1 o 2 horas.

Antes de la inyección se deben eliminar del cartucho las burbujas de aire que se formen (véanse las instrucciones de uso de la pluma). Los cartuchos vacíos no se deben rellenar.

Insulina Glargina, 100 unidades/ml solución para administración subcutánea en pluma precargada Rinastra® II

Insulina Glargina 100 unidades/ml en pluma precargada Rinastra® II sólo está indicado para inyecciones subcutáneas. Si es necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un bulbo.

Antes del primer uso, la pluma se debe conservar a temperatura ambiente durante 1 o 2 horas.

Las plumas vacías nunca se deben reutilizar y se deben desechar de forma segura.

Para prevenir la posible transmisión de enfermedades, cada pluma se debe utilizar exclusivamente por un solo paciente.

Antes de utilizar la pluma precarga, se deben leer cuidadosamente las instrucciones de uso incluidas en el prospecto.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 2024-11-04