



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

INSULINA GLARGINA
LANTUS 100 UI/mL SOLUCION INYECTABLE P.B. 973
LANTUS 100 UI/mL SOLUCION INYECTABLE CARTUCHO P.B. 1.290

2. VIA DE ADMINISTRACION

SUBCUTANEA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos utilizados en la diabetes. Insulinas y análogos inyectables, de acción prolongada.

Código ATC: A10AE04.

3.1. Farmacodinamia

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 Lantus (pH 4). Tras su inyección en el tejido subcutáneo, la solución ácida es neutralizada, dando lugar a la formación de micro precipitados a partir de los cuales se liberan continuamente pequeñas cantidades de insulina glargina, proporcionando un 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. 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.

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 Lantus, son considerablemente menores que las concentraciones farmacológicas necesarias para activar la vía del IGF-1.

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.

3.2. Farmacocinética

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 Lantus 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 Lantus. Los hallazgos farmacocinéticos y farmacodinámicos indican que el efecto de la inyección subcutánea de Lantus 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 Lantus.

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.

Edad 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.3. Información preclínica sobre seguridad

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

4. INDICACIONES

Tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus.

Tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 en pacientes pediátricos en niños preescolares de 2 a 6 años de edad.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Dosis inicial 0,3 UI/kg/día (dosis única).

Dosis de mantenimiento: Individualizar según los requerimientos del paciente.

Niños y adolescentes

Dosis inicial 0,3 UI/kg/día (dosis única).

Dosis de mantenimiento: individualizar según los requerimientos y los niveles de glucemia del paciente.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

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.

Edad avanzada (≥ 65 años)

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

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Niños menores de 2 años

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

Adolescentes y niños a partir de los 2 años de edad

La pauta posológica (dosis y horario) se debe ajustar de manera individual.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Lantus se administra por vía subcutánea.

Lantus no se debe administrar por vía intravenosa. La prolongada duración de la acción de Lantus 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 Lantus en el abdomen, en el muslo o en el deltoides. Hay que cambiar los puntos de inyección, dentro de un área de aplicación determinada, de una inyección a otra.

Lantus 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.

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

Lantus 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, Lantus también se puede administrar junto con antidiabéticos orales.

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

Cambio de otras insulinas a Lantus

Al cambiar de una pauta de tratamiento con una insulina de acción intermedia o larga a una pauta con Lantus, 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 Lantus

Los pacientes que vayan a modificar su pauta de insulina basal de insulina NPH dos veces al día a una única dosis diaria con Lantus, 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 Lantus

Lantus 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 Lantus 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.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones alérgicas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hipoglucemia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras: Disgeusia.

Trastornos oculares

Raras: Trastorno visual, retinopatía.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Lipohipertrofia.

Poco frecuentes: Lipoatrofia.

No conocida: Amiloidosis cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras: Mialgia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Reacciones en el punto de inyección.

Raras: Edema.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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 (IECA), la disopiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos y los antibióticos del tipo de las sulfamidas.

Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante se incluyen los corticosteroides, el danazol, el diazóxido, los diuréticos, el glucagón, la isoniazida, los estrógenos y los progestágenos, los derivados de 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 contra regulación adrenérgica pueden atenuarse o desaparecer.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Si el control de la glucemia es insuficiente o si el paciente muestra tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, antes de considerar el ajuste de la dosis de insulina es esencial revisar el grado de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, los puntos y las técnicas oportunas de inyección, y todos los demás factores relevantes.

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

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

Hay que tener especial cuidado, y es recomendable intensificar el control de la glucemia, en pacientes en los cuales los episodios hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con fotocoagulación (riesgo de amaurosis subsiguiente a la hipoglucemia).

Los pacientes deben conocer las circunstancias en que los síntomas de alarma de hipoglucemia se ven reducidos. Los síntomas de alarma de hipoglucemia pueden verse modificados, y ser menos pronunciados o estar ausentes en ciertos grupos de riesgo.

Estos incluyen a los pacientes:

Cuyo control glucémico ha mejorado notablemente.

En los que la hipoglucemia se desarrolla gradualmente.

De edad avanzada.

Después de cambiar de una insulina de origen animal a una insulina de origen humano.

Que presentan una neuropatía autónoma.

Con un largo historial de diabetes.

Que padecen una enfermedad psiquiátrica.

Que reciben tratamiento simultáneo con determinados medicamentos (Ver "interacciones").

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

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, hay que considerar la posibilidad de que existan episodios recurrentes e inadvertidos (especialmente nocturnos) de hipoglucemia.

El cumplimiento por parte del paciente de la dosis prescrita, el régimen dietético, la correcta administración de insulina y el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia, son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los factores que incrementan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren una especial vigilancia y pueden requerir ajuste de la dosis.

Entre ellos se incluyen:

El cambio del área de inyección.

El incremento de la sensibilidad a la insulina (p.ej. al eliminar factores de estrés).

El ejercicio físico desacostumbrado, aumentado o prolongado.

Una enfermedad intercurrente (p.ej. vómitos, diarrea).

Ingesta inadecuada de alimentos.

Omisión de comidas.

Consumo de alcohol.

Ciertos trastornos de descompensación del sistema endocrino, (p.ej. hipotiroidismo e insuficiencia adrenocortical o de la pituitaria anterior).

El tratamiento concomitante con ciertos medicamentos (Ver "interacciones").

Las enfermedades intercurrentes exigen una intensificación del control metabólico. En muchos casos está indicada la realización de análisis de orina para detectar la presencia de cuerpos cetónicos, y a menudo hay que ajustar la dosis de insulina, siendo frecuente que aumente la necesidad de la misma. Los pacientes con diabetes del tipo 1 deben continuar consumiendo al menos una pequeña cantidad de carbohidratos de forma periódica, aun cuando sean incapaces de comer o coman sólo un poco, o padezcan vómitos, etc., y nunca deben interrumpir completamente la administración de insulina.

Este producto puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y la aparición de anticuerpos anti insulina, con la consecuente resistencia al efecto del fármaco.

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

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utiliza pioglitazona en combinación con insulina, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Lantus. Si se usa esta combinación, se deben observar a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de la insuficiencia

cardíaca, aumento de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

En pacientes con insuficiencia hepática, renal y en sujetos ancianos. Es recomendable que su administración se realice alternando los sitios de aplicación en el tejido celular subcutáneo, a fin de evitar la aparición de trastornos tipo lipodisatrofia.

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

8.2. 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 Lantus 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.

No se administre durante la lactancia o cuando se sospeche de su existencia a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. 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.

No se administre durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

8.4. Fertilidad

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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

10.2. Tratamiento

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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Subcutánea.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el medico lo indique.

No se administre durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la formula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2021