

**BASAGLAR<sup>®</sup>**

**Eli Lilly do Brasil Ltda.**

**Solução estéril para injeção**

100 UI/mL



## APRESENTAÇÕES

BASAGLAR é uma solução injetável, estéril, límpida e incolor. Está disponível em embalagem com 2 ou 5 refis de 3 mL para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina.

## USO SUBCUTÂNEO

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

## COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 100 UI de insulina glargina derivada de ADN\* recombinante, o que é equivalente a 3,64 mg de insulina glargina.

Excipientes: óxido de zinco, metacresol, glicerol e água para injetáveis. O pH é ajustado por adição de soluções aquosas de ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

\*ADN = Ácido Desoxirribonucleico

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

## INDICAÇÕES

BASAGLAR é indicado para o tratamento de *Diabetes mellitus* tipo 2 em adultos e também para o tratamento de *Diabetes mellitus* tipo 1 em adultos e em crianças com 2 anos de idade ou mais que necessitam de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

BASAGLAR é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre BASAGLAR e Lantus®.

A eficácia geral da insulina glargina administrada uma vez ao dia no controle metabólico foi comparada à eficácia da insulina humana NPH administrada uma ou duas vezes ao dia, em estudos abertos, randomizados, ativo-controles, paralelos, envolvendo 2.327 pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 1 e 1.563 pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 2. Em geral, a insulina glargina manteve ou melhorou o nível de controle glicêmico medido pela glico-hemoglobina e glicemia de jejum. Adicionalmente, menor número de pacientes utilizando insulina glargina relatou episódios hipoglicêmicos, comparado com pacientes utilizando insulina humana NPH.

### **Diabetes tipo 1 – adulto (vide tabela 1)**

Em estudos de fase III, voluntários com diabetes tipo 1 (n=1.119) foram randomizados para o tratamento basal-*bolus* com Lantus® uma vez ao dia ou insulina humana NPH uma ou duas vezes ao dia e tratados por 28 semanas. Insulina humana regular foi administrada antes de cada refeição. Lantus® foi administrada antes de se deitar. A insulina NPH foi administrada uma vez ao dia ao se deitar ou de manhã e ao se deitar quando utilizada duas vezes por dia. Lantus® apresentou maior efeito na redução da glicose de jejum do que a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia, porém foi comparável com a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia, em seu efeito na glico-hemoglobina e na incidência de hipoglicemia noturna e severa. Comparada à insulina humana NPH administrada uma vez ao dia, Lantus® apresentou efeito semelhante na glicemia de jejum e glico-hemoglobina. Entretanto, poucos voluntários recebendo Lantus® relataram episódios de hipoglicemia severa após a titulação inicial, do mês 2 do estudo em diante, (0,9% vs. 5,6%, p<0,05) e poucos pacientes relataram episódio de hipoglicemia noturna (11,0% vs. 21,3%, p<0,05). Foi relatada hipoglicemia com frequência semelhante durante o primeiro mês dos estudos após o início do tratamento com Lantus® comparado à insulina humana NPH (data on file, Sanofi-aventis).

Em outro estudo fase III, voluntários com diabetes tipo 1 (n=619) foram tratados por 16 semanas com um regime de insulina basal-*bolus* onde a insulina lispro foi usada antes de cada refeição. Lantus® foi administrada uma vez ao dia ao se deitar e a insulina humana NPH foi administrada uma ou duas vezes ao dia. Lantus® apresentou maior efeito na redução da glicemia de jejum do que a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia. Lantus® e insulina NPH apresentaram efeito semelhante na glico-hemoglobina, com número semelhante de pacientes relatando episódio de hipoglicemia (Raskin et al, 2000).

### Diabetes tipo 2 (vide tabela 1)

Em um estudo fase III (n=570), Lantus® foi avaliada por 52 semanas como parte de um regime de terapia combinada com insulina e agentes antidiabéticos orais (sulfonilureia, metformina, acarbose ou combinação destes fármacos). Lantus® administrada uma vez ao dia ao se deitar foi tão efetiva quanto a insulina humana NPH administrada uma vez ao dia ao se deitar na redução da glico-hemoglobina e da glicemia de jejum. Entretanto, poucos voluntários tratados com Lantus® relataram episódios de hipoglicemia noturna após início da titulação, do mês 2 do estudo em diante. O benefício de Lantus® foi mais pronunciado no subgrupo de pacientes que não foram tratados previamente com insulina (Lantus®: 9,5%, insulina humana NPH: 22,8%; p<0,05) (Massi-Benedetti et al, 2003).

Em outro estudo fase III, em pacientes com diabetes tipo 2 que não estavam usando agentes antidiabéticos orais (n=518), um regime basal-*bolus* de Lantus®, uma vez ao dia ao deitar ou insulina humana NPH administrada uma ou duas vezes ao dia foi avaliado por 28 semanas. Insulina humana regular foi usada antes das refeições conforme a necessidade. Lantus® apresentou efetividade semelhante a administrações de insulina humana NPH uma ou duas vezes ao dia na redução da glico-hemoglobina e glicose de jejum. Entretanto, poucos voluntários tratados com Lantus® relataram hipoglicemia noturna do mês 2 do estudo em diante em relação a voluntários tratados com insulina NPH duas vezes por dia (29,8% vs. 37,9%, p=0,0582) (Rosenstock et al. 2001).

**Tabela 1: Diabetes mellitus tipo 1 – adulto**

População diabética	Tratamento	n <sup>a</sup>	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL) <sup>b</sup>	Hipoglicemia noturna <sup>c</sup>	Hipoglicemia severa <sup>d</sup>
Uso prévio de regime com insulina basal uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x Lantus®	222	7,98 (0,01)	152,8 (-16,7)	11,0% <sup>g</sup>	0,9% <sup>g</sup>
	1 x insulina humana NPH	218	7,95 (-0,05)	147,6 (-21,8)	21,3%	5,6%
Com insulina lispro	1 x Lantus®	73	7,11 (-0,25)	144,2 (-26,5)	6,8%	2,7%
	1 x insulina humana NPH	69	7,46 (-0,23)	155,9 (-17,1)	9,0%	4,5%
Uso prévio de regime com insulina basal mais de uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x Lantus®	334	7,77 (0,06)	143,1 (23,6) <sup>g</sup>	18,9%	3,4%
	2 x insulina humana NPH	345	7,69 (-0,05)	155,9 (-13,0)	21,6%	4,4%
Com insulina lispro	1 x Lantus®	237	7,66 (-0,03)	144,4 (-30,6) <sup>g</sup>	9,9%	0,9%
	2 x insulina humana NPH	240	7,64 (-0,05)	162,9 (-9,9)	10,0%	0,4%

### Diabetes mellitus tipo 2

População diabética	Tratamento	n <sup>a</sup>	Média do final do estudo (alteração média do basal)	% de voluntários
---------------------	------------	----------------	--	------------------

			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL) <sup>b</sup>	Hipoglicemia noturna <sup>e</sup>	Hipoglicemia severa <sup>f</sup>
Insulina em combinação com agentes antidiabéticos orais						
Sem uso prévio de insulina	1 x Lantus <sup>®</sup>	222	8,34 (-0,65)	126,5 (-59,4)	9,5% <sup>g</sup>	1,8%
	1 x insulina humana NPH	204	8,24 (-0,63)	129,4 (-56,0)	22,8%	0,5%
Uso prévio de insulina	1 x Lantus <sup>®</sup>	67	9,05 (0,31)	128,0 (-19,6)	19,4%	0,0%
	1 x insulina humana NPH	77	9,10 (0,42)	129,7 (-20,0)	23,7%	2,6%
Insulina sem agentes antidiabéticos orais						
Uso prévio de insulina basal uma vez ao dia	1 x Lantus <sup>®</sup>	52	8,07 (-0,34)	153,0 (-15,1)	13,7%	0,0%
	1 x insulina humana NPH	48	7,92 (-0,45)	142,9 (-22,3)	25,0%	0,0%
Uso prévio de insulina basal mais de uma vez ao dia	1 x Lantus <sup>®</sup>	207	8,15 (-0,44)	138,8 (-25,4)	29,8%	0,5%
	2 x insulina humana NPH	211	7,96 (-0,61)	144,9 (-20,3)	37,9%	2,4%

<sup>a</sup> Número de voluntários randomizados e tratados.

<sup>b</sup> Conversão de glicemia de jejum, mmol/L x 18 = mg/dL.

<sup>c</sup> Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 1 com experiência de hipoglicemia noturna; definida como eventos ocorridos enquanto adormecidos entre a administração de insulina ao deitar até a glicemia de jejum; com a glicemia < 36 mg/dL (2,0 mmol/L); do mês 2 ao final do estudo.

<sup>d</sup> Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 1 com experiência de hipoglicemia severa; definida como eventos que necessitaram de outra pessoa para assistência; com glicemia < 36 mg/dL (2,0 mmol/L); do mês 2 ao final do estudo.

<sup>e</sup> Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 2 com experiência de hipoglicemia noturna; definida como eventos ocorridos enquanto adormecidos, entre a administração de insulina ao deitar até a glicemia de jejum; do mês 2 ao final do estudo.

<sup>f</sup> Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 2 com experiência de hipoglicemia severa; definida como eventos que necessitaram de outra pessoa para assistência; do mês 2 ao final do estudo.

<sup>g</sup> p<0,05; Lantus<sup>®</sup> comparada à insulina humana NPH.

Pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) inadequadamente controlados participaram de estudo clínico aberto e controlado, de 24 semanas de duração, com 28 semanas de extensão, para avaliação do efeito de redução glicêmica de BASAGLAR uma vez ao dia comparada com Lantus<sup>®</sup>, 100 unidades/mL, também administrada uma vez ao dia, ambas usadas em combinação com insulina prandial lispro. Foram randomizados para este estudo 535 adultos com diabetes tipo 1. A idade média era 41,2 anos e a duração média do diabetes era 16,39 anos. Dos pacientes, 57,9% eram do sexo masculino, 74,5% eram caucasianos, 2,1% negros ou afro-americanos, 4,3% índio-americanos ou nativos do Alasca e 3,9% eram hispânicos. Dos pacientes, 73,5% tinham taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) > 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. A média do IMC era de aproximadamente 25,54 Kg/m<sup>2</sup>. Na semana 24, BASAGLAR resultou em redução da HbA<sub>1c</sub> não-inferior à alcançada com o comparador ativo, atingindo o objetivo primário de eficácia do estudo.

**Tabela 2: Diabetes mellitus tipo 1 - Adultos (BASAGLAR com insulina prandial versus Lantus<sup>®</sup> com insulina prandial)**

Parâmetro de Eficácia	BASAGLAR + insulina lispro (n=268 <sup>a</sup> )	Lantus <sup>®</sup> + insulina lispro (n=267)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valores iniciais médios	7,75	7,79
Varição a partir dos valores iniciais (média ajustada <sup>b,c</sup> )	-0,35	-0,46
Diferença em relação ao comparador (média ajustada <sup>b,c</sup> ) (IC 95%)	0,11 (-0,002, 0,219)	

Proporção de pacientes que atingiram HbA <sub>1c</sub> <7% <sup>c</sup>	34,5%	32,2%
---	-------	-------

<sup>a</sup> Um paciente randomizado para o grupo de BASAGLAR não foi incluído na Análise Completa do conjunto.

<sup>b</sup> O Modelo ANCOVA inclui tratamento, país e horário da injeção de insulina basal (dia ou noite/hora de dormir) como efeitos fixos e a média HbA<sub>1c</sub> como covariável.

<sup>c</sup> Os resultados foram calculados baseados no número de pacientes na Análise Completa do conjunto usando o seu último valor observado após os dados iniciais de HbA<sub>1c</sub>. Os dados de HbA<sub>1c</sub> observados em 24 semanas estavam disponíveis em 256 (95,5%) e 258 (96,6%) indivíduos randomizados para os grupos de BASAGLAR e Lantus<sup>®</sup>, 100 U/mL, respectivamente.

Os pacientes com *Diabetes mellitus tipo 2* (DM2) participaram de um estudo duplo-cego, controlado, para avaliar o efeito na redução da glicemia de BASAGLAR administrado uma vez por dia, em associação a um antidiabético oral (AO) em comparação com Lantus<sup>®</sup>, 100 unidades/mL, administrado uma vez ao dia, também em associação a um AO. Os pacientes eram virgens de tratamento com insulina (aproximadamente 60%) e não tinham conseguido alcançar o controle glicêmico adequado com uso de 2 ou mais AOs, ou já usavam Lantus<sup>®</sup>, 100 unidades/mL, juntamente com 2 ou mais AOs com controle glicêmico adequado ou inadequado (aproximadamente 40%). Um total de 759 pacientes foram randomizados. Três pacientes randomizados para BASAGLAR não receberam o medicamento em estudo e não foram incluídos na análise de eficácia. A idade média era aproximadamente 59 anos, a maioria dos pacientes era da raça branca (78%) e 50% eram do sexo masculino. Sessenta e oito por cento dos pacientes tinha TFG > 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. A média do IMC era de aproximadamente 32 Kg/m<sup>2</sup>. Na semana 24, o tratamento com BASAGLAR proporcionou uma redução média da HbA<sub>1c</sub> não inferior à obtida com o produto de comparação, Lantus<sup>®</sup>, 100 unidades/mL.

**Tabela 3: Diabetes mellitus tipo 2 – Adultos (BASAGLAR com antidiabéticos orais versus Lantus<sup>®</sup> com antidiabéticos orais)**

	<b>BASAGLAR + antidiabéticos orais (n=376<sup>a</sup>)</b>	<b>Lantus<sup>®</sup> + antidiabéticos orais (n=380)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valores iniciais médios	8,35	8,31
Varição a partir dos valores iniciais (média ajustada <sup>b,c</sup> )	-1,3	-1,3
Diferença em relação ao comparador (média ajustada <sup>b,c</sup> ) (IC 95%)	0,05 (-0,07, 0,17)	
Proporção de pacientes que atingiram HbA <sub>1c</sub> < 7% <sup>c</sup>	48,8%	52,5%

<sup>a</sup> Três pacientes randomizados para o grupo de BASAGLAR não receberam a medicação de estudo e não foram incluídos na Análise Completa do conjunto.

<sup>b</sup> O Modelo ANCOVA inclui tratamento, país e horário da injeção de insulina basal (dia ou noite/hora de dormir) como efeitos fixos e a média HbA<sub>1c</sub> como covariável.

<sup>c</sup> Os resultados foram calculados baseados no número de pacientes na Análise Completa do conjunto usando o seu último valor observado após os dados iniciais de HbA<sub>1c</sub>. Os dados de HbA<sub>1c</sub> observados em 24 semanas estavam disponíveis em 331 (88%) e 329 (87%) indivíduos randomizados para o grupo de BASAGLAR e Lantus<sup>®</sup>, respectivamente.

#### **Diabetes tipo 1 – pediátrico (vide tabela 4)**

Em um estudo clínico, randomizado, controlado, em crianças (faixa etária de 6 a 15 anos) (estudo 3003) com diabetes tipo 1 (n=349), os pacientes foram tratados por 28 semanas com regime de insulina basal-bolus em que a insulina humana regular foi utilizada antes de cada refeição. Lantus<sup>®</sup> foi administrada uma vez ao dia ao deitar e a insulina humana NPH foi administrada uma ou duas vezes por dia. Efeitos semelhantes na glico-hemoglobina e na incidência de hipoglicemia foram observados em ambos os grupos de tratamento (Schober E et al. 2002).

#### **Diabetes tipo 1 – pediátrico (1 a 6 anos)**

Um estudo de 24 semanas de grupo paralelo foi conduzido em 125 crianças com *Diabetes mellitus* tipo 1, com idades entre 1 a 6 anos (61 crianças de 2 a 5 anos no grupo da insulina glargina e 64 crianças de 1 a 6 anos no grupo insulina NPH), comparando insulina glargina administrada uma vez ao dia pela manhã à insulina NPH administrada uma ou duas vezes ao dia como insulina basal. Ambos os grupos receberam insulina em *bolus* antes das refeições.

O objetivo primário do estudo foi comparar os dois regimes de tratamento em termos de hipoglicemia. O resultado composto primário consistiu em: monitoramento contínuo das excursões de glicose abaixo de 70 mg/dL confirmadas por medições da glicose no sangue por punção digital (FSBG); outras medições FSBG < 70 mg/dL e episódios sintomáticos de hipoglicemia.

A taxa de eventos sintomáticos de hipoglicemia é o componente mais comumente usado e clinicamente relevante do resultado composto. As taxas de eventos sintomáticos de hipoglicemia foram numericamente inferiores no grupo da insulina glargina, tanto no geral (25,5 episódios por paciente-ano, vs. 33,0 para NPH) quanto durante a noite (2,38 episódios por paciente-ano, vs. 3,65 para NPH).

As variabilidades de hemoglobina glicada e glicose foram comparáveis em ambos os grupos de tratamento. Não foram observados novos alertas de segurança neste estudo.

**Tabela 4: *Diabetes mellitus* tipo 1 – pediátrico**

População diabética	Tratamento	n <sup>a</sup>	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL) <sup>b</sup>	Hipoglicemia noturna <sup>c</sup>	Hipoglicemia severa
Uso prévio de regime com insulina basal uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x Lantus <sup>®</sup>	106	9,15 (0,52)	179,8 (-23,2)	3,8% <sup>g</sup>	8,6%
	1 x insulina humana NPH	98	9,26 (0,41)	189,2 (-14,0)	6,5%	4,3%
Uso prévio de regime com insulina basal mais de uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x Lantus <sup>®</sup>	68	8,55 (0,05)	159,7 (-22,1)	5,9% <sup>g</sup>	10,3% <sup>g</sup>
	1 x insulina humana NPH	77	8,86 (0,21)	171,0 (-6,3)	1,8%	7,0%

### Flexibilização da dose diária

A segurança e eficácia da Lantus<sup>®</sup> administrada antes do café da manhã, antes do jantar, ou antes de dormir, foram avaliadas em um estudo clínico amplo, controlado e randomizado. Nesse estudo em pacientes com diabetes tipo 1 (estudo G) (Hamann, A. 2003) (n=378), que foram também tratados com insulina lispro às refeições, Lantus<sup>®</sup> administrada em diferentes horários do dia, resultou em controle glicêmico equivalente àquele obtido quando administrado antes de dormir.

A segurança e eficácia da Lantus<sup>®</sup>, administrada antes do café da manhã ou na hora de dormir, também foram avaliadas em um estudo clínico amplo, controlado e randomizado (estudo H) (Fritsche, A. 2003) (n=697) em pacientes com diabetes tipo 2 não mais adequadamente controlados com tratamento oral. Todos os pacientes nesse estudo também receberam glimepirida 3 mg diariamente. Lantus<sup>®</sup> administrada antes do café da manhã foi no mínimo tão efetivo na redução da hemoglobina glicosilada A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) quanto Lantus<sup>®</sup> administrada antes de dormir ou insulina humana NPH administrada antes de dormir. Vide tabela 5 a seguir.

**Tabela 5: Flexibilização da dose diária de Lantus<sup>®</sup> em *Diabetes mellitus* tipo 1 (estudo G) e tipo 2 (estudo H)**

Duração do tratamento Tratamento em combinação com:	Estudo G – 24 semanas			Estudo H – 24 semanas		
	Insulina lispro			Glimepirida		
	Lantus <sup>®</sup> Café da manhã	Lantus <sup>®</sup> Jantar	Lantus <sup>®</sup> Antes de dormir	Lantus <sup>®</sup> Café da manhã	Lantus <sup>®</sup> Antes de dormir	NPH Antes de dormir

Número de indivíduos tratados (ITT*)	112	124	128	234	226	227
HbA <sub>1c</sub>						
Média Basal	7,56	7,53	7,61	9,13	9,07	9,09
Média Final	7,39	7,42	7,57	7,87	8,12	8,27
Alteração média do basal	-0,17	-0,11	-0,04	-1,26	-0,95	-0,82
Dose de insulina basal (UI)						
Média Final	27,3	24,6	22,8	40,4	38,5	36,8
Alteração média do basal	5,0	1,8	1,5			
Dose de insulina total (UI)				NA**	NA**	NA**
Média Final	53,3	54,7	51,5			
Alteração média do basal	1,6	3,0	2,3			

\* Intenção de tratamento \*\* Não aplicável

### Diabetes tipo 2 – adulto (controle glicêmico)

Em um estudo clínico randomizado, aberto, paralelo, de 24 semanas (estudo J) em pacientes com diabetes tipo 2 (n=756) com HbA<sub>1c</sub> > 7,5% (média de 8,6%) com um ou dois agentes antidiabéticos orais, adicionou-se ao regime anterior Lantus® ou insulina NPH, uma vez ao dia, ao se deitar. Para alcançar o objetivo de glicemia de jejum ≤ 100 mg/dL (5,5 mmol/L), as doses da Lantus® e NPH foram ajustadas de acordo com a titulação de dose descrita na tabela 6 a seguir (Riddle, M. C. 2003).

**Tabela 6: Titulação de dose no estudo J**

Período	Dose ou ajuste de dose
Início do tratamento	10 U/dia
Ajuste a cada 7 dias baseado na glicemia de jejum como descrito a seguir:	
Média da glicemia de jejum ≥180 mg/dL (10 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 8 U
Média da glicemia de jejum ≥140 mg/dL (7,8 mmol/L) e < 180 mg/dL (10 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 6 U
Média da glicemia de jejum ≥ 120 mg/dL (6,7 mmol/L) e < 140 mg/dL (7,8 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 4 U
Média da glicemia de jejum > 100 mg/dL (5,5 mmol/L) e < 120 mg/dL (6,7 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 2 U
Então manter o objetivo de glicemia de jejum ≤ 100 mg/dL (5,5 mmol/L)	

Utilizando-se este esquema de titulação de dose, a HbA<sub>1c</sub> foi reduzida a uma média de 6,96% com Lantus® e a 6,97% com insulina NPH. Mais da metade dos pacientes em cada grupo alcançou um valor de HbA<sub>1c</sub> ≤7,0% (Lantus®, 58%; insulina NPH, 57,3%; a dose média no desfecho do estudo foi de 47,2 U para Lantus® e 41,8 U para NPH). No grupo tratado com Lantus®, 33,2% dos pacientes alcançaram a eficácia do desfecho primário [valor de A<sub>1c</sub> ≤ 7,0% na ausência de hipoglicemia noturna confirmada ≤ 72 mg/dL (4 mmol/L)], comparada a 26,7% no grupo tratado com NPH (p=0,0486).

Um número menor de pacientes tratados com Lantus® apresentou hipoglicemia noturna comparado com pacientes tratados com insulina NPH. Outros estudos clínicos em pacientes com diabetes tipo 2 (estudo E, F e G) mostraram resultados semelhantes com menor incidência de hipoglicemia noturna em pacientes tratados com Lantus® comparados aos tratados com NPH.

### Retinopatia diabética

Os efeitos da Lantus® na retinopatia diabética foram avaliados num estudo amplo de 5 anos, NPH-controlado, em que a progressão da retinopatia foi investigada por fotografia do fundo de olho utilizando um protocolo de classificação derivado do Estudo de Retinopatia Diabética de Tratamento Precoce (ETDRS). O resultado primário neste estudo foi a progressão de 3 ou mais etapas na escala ETDRS do desfecho do estudo. Os resultados desta análise estão demonstrados na tabela a seguir para ambas as populações pré-protocolo (primário) e intenção ao tratamento (ITT) e indicam não inferioridade da Lantus® à NPH na progressão da retinopatia diabética conforme avaliado neste resultado.

Número (%) de pacientes com 3 ou mais etapas de progressão na escala ETDRS do desfecho

	Lantus® (%)	NPH (%)	Diferença <sup>ab</sup> (SE)	95% IC para a diferença
Pré-protocolo	53/374 (14,2%)	57/363 (15,7%)	-1,98% (2,57%)	-7,02% a 3,06%
Intenção de tratamento	63/502 (12,5%)	71/487 (14,6%)	-2,10 (2,14%)	-6,29% a 2,09%

<sup>a</sup> Diferença = Lantus® - NPH

<sup>b</sup> Utilizando um modelo linear generalizado (SAS GENMOD) com tratamento e estado basal HbA<sub>1c</sub> estratificada conforme classificação das variáveis independentes e com distribuição binomial e identificação da função de ligação (Rosenstock et al. 2009).

### Efeitos psicológicos de satisfação com o tratamento

Pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 1 tratados com regimes que incluíram insulina glargina demonstraram significativa melhora de satisfação com o tratamento quando comparados a pacientes com regimes de insulina NPH (Questionário de Satisfação do Tratamento de Diabetes) (Witthaus E et al. 2001).

### Estudo ORIGIN (Estudo 4032)

ORIGIN (*Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention* – Desfecho da redução com intervenção inicial com glargina) foi um estudo internacional multicêntrico, randomizado, com desenho fatorial 2x2, conduzido com 12.537 participantes com glicose de jejum alterada (GJA), com tolerância a glicose alterada (TGA) ou início de *Diabetes mellitus* tipo 2 e evidência de doença cardiovascular. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber Lantus® (n=6.264), com valor titulado de 95 mg/dL ou menos na glicemia de jejum, ou tratamento padrão (n=6.273). Os pacientes tinham a idade média de 63,5 anos, com duração média do diabetes de 5,8 anos naqueles com diabetes pré-existente, e média de HbA<sub>1c</sub> de 6,4%. A duração média do acompanhamento foi de 6,2 anos.

Ao final do estudo 81% dos pacientes distribuídos para tomar Lantus® ainda continuavam com o tratamento. Durante o tratamento a média de valores de HbA<sub>1c</sub> variou entre 5,9 e 6,4% no grupo Lantus®, e 6,2 e 6,6% no grupo de tratamento padrão durante o período de acompanhamento. A média de glicemia de jejum no grupo Lantus® esteve conforme o objetivo (< 95 mg/dL) seguindo o valor titulado para o período do estudo.

As taxas de hipoglicemia severa (participantes afetados por 100 participantes/ano de exposição) foi de 1,05 para insulina glargina e de 0,30 para o grupo com tratamento padrão. Em geral, a hipoglicemia severa foi relatada por 3,7% destes participantes durante os 6 anos de estudo (aproximadamente 0,6% por ano/participante).

A média de alteração de peso corpóreo desde o início até a última consulta do tratamento foi 2,2 Kg maior no grupo Lantus® do que no grupo com tratamento padrão.

O objetivo primário deste estudo foi examinar o efeito de Lantus® em dois desfechos de eficácia co-primários compostos. O primeiro foi o tempo para primeira ocorrência de morte por doença cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio ou acidente vascular não-fatal, e o segundo foi o

tempo para a primeira ocorrência de qualquer primeiro evento co-primário, ou procedimento de revascularização (cardíaco, carotídeo ou periférico), ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Os desfechos secundários foram:

- mortalidade por todas as causas;
- desfecho microvascular composto;
- desenvolvimento de diabetes tipo 2, em participantes com GJA e/ou TGA no início do estudo.

Os resultados dos desfechos primários e secundários, bem como os resultados de cada componente dos desfechos co-primários, são disponibilizados nas duas tabelas a seguir.

**Tabela 7: ORIGIN: Hazard Ratio para os desfechos primários e secundários**

	Lantus® n=6.264	Tratamento padrão n=6.273	Lantus® x Tratamento padrão
	Participantes com eventos N (%)	Participantes com eventos N (%)	Hazard Ratio (95% CI)
<b>Desfechos primários</b>			
Morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio (MI) ou acidente vascular não-fatal	1.041 (16,6)	1.013 (16,1)	1,02 (0,94 – 1,11)
Morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio (MI) ou acidente vascular não-fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca ou procedimento de revascularização	1.792 (28,6)	1.727 (27,5)	1,04 (0,97 – 1,11)
<b>Desfechos secundários</b>			
Mortalidade por todas as causas	951 (15,2)	965 (15,4)	0,98 (0,90, 1,08)
Desfecho microvascular composto*	1.323 (21,1)	1.363 (21,7)	0,97 (0,90, 1,05)
<b>Componentes de desfecho co-primário</b>			
Morte cardiovascular	580 (9,3)	576 (9,2)	1,00 (0,89, 1,13)
MI (fatal ou não-fatal)	336 (5,4)	326 (5,2)	1,03 (0,88, 1,19)
Acidente vascular (fatal ou não-fatal)	331 (5,3)	319 (5,1)	1,03 (0,89, 1,21)
Revascularizações	908 (14,5)	860 (13,7)	1,06 (0,96, 1,16)
Hospitalizações por insuficiência cardíaca	310 (4,9)	343 (5,5)	0,90 (0,77, 1,05)

\* com componentes de: fotocoagulação por laser ou vitrectomia ou cegueira por retinopatia diabética; albuminúria progressiva; duplicação da creatinina sérica ou desenvolvimento da necessidade de transplante renal.

**Tabela 8: Taxa de incidência de diabetes ao final do estudo pelo Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG)\***

Tratamento (N)	Lantus® (6.264)	Tratamento padrão (6.273)
Número de participantes**	737	719
Número de participantes que desenvolveram diabetes (%)	182 (24,7)	224 (31,2)
Odds Ratio (95% CI)	0,72 (0,58 – 0,91)	

\* TOTG ao final do estudo aconteceu após 3-4 semanas da descontinuação de Lantus®.

\*\* Participantes com pré-diabetes (IFG ou IGT) na linha basal, baseado na performance de TOTG.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de tratamento na incidência global de câncer (todos os tipos combinados) ou morte por câncer. O tempo para o primeiro evento de qualquer tipo de câncer ou um novo câncer durante o estudo foi similar entre os dois grupos com *hazard ratio* de 0,99 (0,88, 1,11) e 0,96 (0,85, 1,09) respectivamente.

A participação em ORIGIN por uma média de 6,2 anos demonstrou que o tratamento com Lantus® não altera o risco de eventos cardiovasculares, mortalidade por todas as causas ou câncer, quando

comparado com a terapia padrão de redução de glicose. Adicionalmente, controle metabólico foi mantido em baixo nível de glicemia com a diminuição da porcentagem de participantes desenvolvendo diabetes, ao custo de um modesto aumento em hipoglicemia e ganho de peso.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Descrição:** a insulina glargina é um análogo recombinante da insulina humana de longa duração (até 24 horas de ação). BASAGLAR é produzido por uma tecnologia de ADN (ácido desoxirribonucleico) recombinante utilizando uma cepa de laboratório, não patogênica, de *Escherichia coli* (K12) como organismo de produção. A insulina glargina difere da insulina humana, devido à substituição do aminoácido asparagina na posição A21 pela glicina e ainda pela adição de duas argininas ao C-terminal da cadeia B. Quimicamente, a insulina glargina é 21<sup>A</sup>-Gly-30<sup>B</sup>-a-L-Arg-30<sup>B</sup>b-L-Arg-insulina humana, tem fórmula empírica C<sub>267</sub>H<sub>404</sub>N<sub>72</sub>O<sub>78</sub>S<sub>6</sub> e peso molecular de 6063.

**Mecanismo de ação:** a atividade primária da insulina, incluindo a insulina glargina, é promover a regulação do metabolismo da glicose. A insulina e seus análogos reduzem a glicose sanguínea por estimularem a captação periférica de glicose, especialmente pelos tecidos muscular esquelético e adiposo, e inibindo a produção hepática de glicose. Além disso, a insulina inibe a lipólise no adipócito, inibe a proteólise e aumenta a síntese proteica.

### **Propriedades farmacodinâmicas**

Insulina glargina é um análogo da insulina humana designada para ter uma baixa solubilidade em pH neutro. É completamente solúvel no pH ácido da solução injetável de BASAGLAR (pH 4). Após a injeção no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, conduzindo à formação de micro precipitados, dos quais pequenas quantidades de insulina glargina são continuamente liberadas, fornecendo um perfil de concentração/tempo previsível e com prolongada duração da ação sem pico pronunciado.

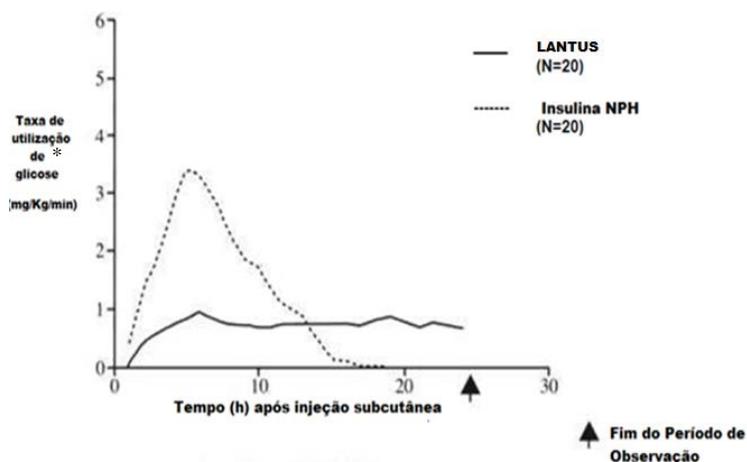
Insulina glargina é muito semelhante à insulina humana no que diz respeito à cinética da ligação ao receptor da insulina. Portanto, pode ser considerado como mediador do mesmo tipo de efeito via receptor da insulina que faz a insulina humana.

O perfil farmacodinâmico de BASAGLAR foi determinado após a administração subcutânea de 0,5 UI/Kg em um estudo de *clamp* euglicêmico realizado em 91 indivíduos saudáveis. O tempo médio para o efeito máximo de BASAGLAR (medido pela taxa máxima de infusão de glicose) foi de aproximadamente 12,0 horas. O perfil farmacodinâmico de BASAGLAR, após a injeção subcutânea, demonstrou atividade prolongada de redução da glicose durante 24 horas sem pico pronunciado. A área sob a curva média da taxa de infusão de glicose (medida do efeito farmacodinâmico) e a taxa máxima de infusão de glicose foram 1.670 mg/Kg e 2,12 mg/Kg/min, respectivamente.

Um estudo de *clamp* euglicêmico em 20 pacientes com diabetes tipo 1 apresentou um perfil farmacodinâmico semelhante, com a atividade sustentada de redução da glicose ao longo de 24 horas, após uma única dose subcutânea de 0,3 UI/Kg de BASAGLAR.

Com base nos estudos de farmacologia clínica com Lantus<sup>®</sup>, BASAGLAR em administração intravenosa e insulina humana devem ser equipotentes quando administrados nas mesmas doses. Também com base nos estudos de *clamp* euglicêmico realizados com Lantus<sup>®</sup>, em voluntários sadios ou em pacientes portadores de diabetes tipo 1 (ver Figura 1), é esperado que o início de ação da insulina glargina seja mais lento do que o da insulina humana NPH, com perfil suave e prolongamento da duração de ação sem pico pronunciado.

**Figura 1: Perfil de atividade em pacientes com diabetes tipo 1**



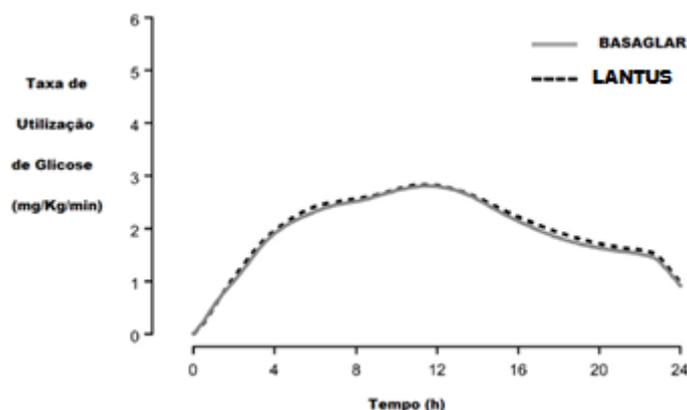
\* Determinado como a quantidade de glicose injetada para manter os níveis de glicose constante no plasma (valores médios por hora).

A maior duração de ação da insulina glargina administrada por via subcutânea está diretamente relacionada com a sua taxa de absorção mais lenta e é o que permite a sua administração uma vez ao dia. O tempo de ação da insulina humana e de seus análogos, tais como insulina glargina, pode variar consideravelmente em indivíduos diferentes ou no mesmo indivíduo.

Além disso, assim como acontece com todas as insulinas, o tempo de ação de BASAGLAR pode ser afetado pela atividade física e outras variáveis.

BASAGLAR demonstrou perfil farmacodinâmico e resposta farmacodinâmica média ( $R_{max}$  – taxa máxima de infusão e  $G_{tot}$  – total de glicose infundida) semelhante quando comparados com Lantus®, ambas administradas em uma dose única de 0,5 UI/Kg por via subcutânea em voluntários saudáveis (ver Figura 2).

**Figura 2: Perfil de atividade em voluntários saudáveis**



BASAGLAR demonstrou semelhante duração de ação e resposta farmacodinâmica ( $R_{max}$  e  $G_{tot}$ ) ao ser comparada com Lantus® em pacientes com diabetes tipo 1.

Os sintomas de hipoglicemia ou respostas hormonais contrarreguladoras foram semelhantes após administração intravenosa de Lantus® e insulina humana, em voluntários saudáveis e pacientes com diabetes tipo 1.

### **Propriedades farmacocinéticas**

**Absorção e biodisponibilidade:** o perfil farmacocinético de BASAGLAR foi determinado após a administração subcutânea de uma dose única de 0,5 UI/Kg em um estudo de *clamp* euglicêmico realizado em 91 indivíduos saudáveis. As concentrações séricas de insulina indicaram uma absorção lenta e prolongada e um perfil de concentração/tempo relativamente constante ao longo de 24 horas, sem pico pronunciado.

O tempo médio até atingir a concentração máxima de insulina no soro foi de 12 horas após a injeção. Em média, as concentrações séricas de insulina diminuíram até a concentração basal em aproximadamente 24 horas. A área sob a curva concentração-tempo média observada de insulina sérica do tempo zero até 24 horas e o pico de concentração de insulina no soro foi de 1.720 pmol\*h/L e 103 pmol/L, respectivamente.

Após a injeção subcutânea de Lantus® em voluntários sadios e em pacientes com diabetes, as concentrações séricas de insulina indicaram absorção mais lenta e prolongada e perfil de concentração/tempo relativamente constante ao longo de 24 horas, sem pico pronunciado em comparação à insulina NPH. A concentração sérica de insulina foi, portanto, consistente com o perfil de tempo da atividade farmacodinâmica da insulina glargina.

Após a injeção subcutânea de 0,3 UI/Kg de insulina glargina em pacientes com diabetes tipo 1, o perfil de concentração/tempo demonstrado foi relativamente constante. A duração de ação após a administração subcutânea no abdome, deltoide ou coxa foi semelhante.

O perfil farmacocinético de BASAGLAR e Lantus® demonstraram ser semelhantes.

A biodisponibilidade de BASAGLAR em relação à Lantus® foi próxima a 1, com Intervalo de Confiança (IC) de 90% da média dos mínimos quadrados da área sob a curva [AUC<sub>(0-24)</sub>] de BASAGLAR em relação à Lantus®, estando contido dentro da janela de 0,8-1,25 para voluntários sadios após administração de dose única.

**Metabolismo e eliminação:** após a injeção subcutânea de Lantus® em pacientes com diabetes, a insulina glargina é metabolizada na terminação carboxil da cadeia Beta com formação de dois metabólitos ativos M1 (21A-Gly-insulina) e M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina). As atividades *in vitro* de M1 e M2 foram semelhantes à da insulina. O princípio ativo inalterado e estes produtos de degradação também estão presentes na circulação.

Quando administradas por via intravenosa, a meia-vida de eliminação da insulina glargina e da insulina humana foram comparáveis.

A meia-vida aparente de BASAGLAR é semelhante à de Lantus® após a administração subcutânea.

#### **População especial**

**Idade, raça e sexo:** nos estudos clínicos controlados com pacientes adultos e pediátricos (2 anos de idade e acima), as análises de subgrupos com base na idade, raça e sexo não mostraram diferença na segurança e eficácia entre Lantus® e a insulina NPH.

Em estudos clínicos com BASAGLAR, análises de subgrupos com base na idade e sexo não indicaram qualquer diferença na segurança e eficácia nos pacientes tratados com insulina glargina comparados com todos os pacientes do estudo.

**Fumantes:** o efeito do tabagismo na farmacocinética/farmacodinâmica da insulina glargina não foi estudado.

**Gravidez:** o efeito da gravidez na farmacocinética/farmacodinâmica da insulina glargina não foi estudado.

**Obesidade:** nos estudos clínicos controlados, que incluíram pacientes com Índice de Massa Corpórea (IMC) de até 49,6 Kg/m<sup>2</sup>, análises de subgrupos com base no IMC não mostraram diferenças na segurança e eficácia entre Lantus® e a insulina NPH.

**Insuficiência renal:** o efeito da insuficiência renal na farmacocinética da insulina glargina não foi estudado. No entanto, alguns estudos com insulina humana demonstraram aumento dos níveis de insulina circulante em pacientes com insuficiência renal. Cuidadoso monitoramento da glicemia e ajuste de dose de insulina, incluindo insulina glargina, podem ser necessários em pacientes com insuficiência renal.

**Insuficiência hepática:** o efeito da insuficiência hepática na farmacocinética da insulina glargina não foi estudado. No entanto, alguns estudos com insulina humana demonstraram aumento dos níveis de insulina circulante em pacientes com insuficiência hepática. Cuidadoso monitoramento da glicemia e ajuste de dose de insulina, incluindo insulina glargina, podem ser necessários em pacientes com insuficiência hepática.

#### **CONTRAINDICAÇÕES**

BASAGLAR é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à insulina glargina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

## **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

A terapia com insulina geralmente requer habilidades apropriadas para o autocontrole do diabetes, incluindo monitorização da glicemia, técnicas de injeção adequadas, medidas para o reconhecimento e controle de aumentos ou reduções nos níveis glicêmicos (hiperglicemia ou hipoglicemia). Adicionalmente, os pacientes devem aprender como lidar com situações especiais como administração de doses de insulina inadvertidamente aumentadas, doses inadequadas ou esquecidas, ingestão inadequada de alimentos ou perda de refeições. O grau de participação do paciente no próprio controle do diabetes é variável e é geralmente determinado pelo médico.

O tratamento com insulina requer constante vigilância para a possibilidade de hiperglicemia e hipoglicemia. Os pacientes e seus familiares devem saber quais passos devem tomar se ocorrer ou houver suspeita de hiperglicemia ou hipoglicemia e devem saber quando informar o médico. Na ocorrência de controle de glicemia insuficiente ou tendência de ocorrência de episódios hipoglicêmicos ou hiperglicêmicos, outros fatores como, a aderência do paciente ao tratamento prescrito, a escolha do local de injeção e técnicas de manuseio de aparelhagem para injeção e todos os outros fatores relevantes devem ser revistos antes de considerar um ajuste de dose.

Mudanças no regime de insulina (por exemplo, alterações na concentração, fabricante, tipo ou método de administração) podem afetar o controle glicêmico e predispor a hiperglicemia ou hipoglicemia. Qualquer alteração no regime de insulina deve ser feita sob orientação médica e com um aumento na frequência de monitoramento da glicose. Mudanças na dose de insulina ou ajuste na terapia concomitante com antidiabético oral pode ser necessário.

Repetidas injeções de insulina em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada foram relatadas por resultar em hiperglicemia, e uma mudança repentina no local da injeção (para uma área não afetada) foi relatada por resultar em hipoglicemia.

Tal como acontece com todas as preparações insulínicas, o tempo de ação de BASAGLAR pode variar em diferentes pacientes ou às vezes no mesmo indivíduo dependendo de muitas condições, incluindo o local da injeção, fluxo sanguíneo na região e temperatura corpórea.

### **Hipoglicemia**

O tempo para a ocorrência da hipoglicemia depende do perfil de ação das insulinas usadas e pode, portanto, alterar quando o tratamento é substituído.

Assim como com todas as insulinas, deve ser exercido cuidado particular e a monitoração intensificada da glicemia é aconselhável, em pacientes nos quais sequelas de episódios hipoglicêmicos podem ser de particular relevância clínica. Por exemplo, podem ser pacientes com estenoses significativas das artérias coronárias ou das veias sanguíneas que suprem o cérebro (risco de complicações cardíacas ou cerebrais da hipoglicemia), bem como pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratados com fotocoagulação (risco de cegueira transitória após hipoglicemia).

Em um estudo clínico, sintomas de hipoglicemia ou respostas hormonais contrarregulatórias foram similares após administração intravenosa de insulina glargina e insulina humana tanto em voluntários saudáveis quanto em pacientes com diabetes tipo 1. Contudo, sob certas circunstâncias, assim como com todas as insulinas, os sintomas iniciais que indicam o início da hipoglicemia ("sintomas de aviso") podem se alterar, ser menos pronunciados ou ausentes, por exemplo, nas seguintes situações: controle glicêmico acentuadamente melhor, hipoglicemia de desenvolvimento gradual, idade avançada, na presença de neuropatia autonômica, em pacientes com história longa de diabetes, em pacientes com doenças psiquiátricas ou que estejam sob uso concomitante de outros medicamentos (ver **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Nestas circunstâncias, a hipoglicemia severa (ou mesmo a perda de consciência) pode desenvolver-se sem que o paciente perceba.

O efeito prolongado da insulina glargina subcutânea, pode atrasar a recuperação de hipoglicemia. Se valores normais ou diminuídos de hemoglobina glicosilada forem notados, a possibilidade de episódios de hipoglicemia periódicos ou desconhecidos (especialmente noturnos) devem ser considerados.

A aderência do paciente com a dose prescrita e restrições na dieta, o procedimento correto para a administração da insulina e o reconhecimento dos sintomas da hipoglicemia são essenciais na redução do risco de hipoglicemia.

A presença de fatores que aumentam a susceptibilidade à hipoglicemia requer monitoração particularmente cuidadosa e pode necessitar ajuste da dose. Estes incluem:

- alteração da área da injeção;
- aumento na sensibilidade à insulina (por exemplo: remoção dos fatores de stress);
- atividade física aumentada ou prolongada ou falta de hábito no exercício físico;
- doenças intercorrentes (por exemplo: vômito ou diarreia);
- ingestão inadequada de alimentos;
- consumo de álcool;
- certos distúrbios endócrinos não compensados;
- uso concomitante de outros medicamentos (ver **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Hipoglicemia pode ser corrigida geralmente pela ingestão imediata de carboidrato. Pelo fato da ação corretiva inicial ter que ser tomada imediatamente, os pacientes devem transportar consigo pelo menos 20 g de carboidrato durante todo o tempo, bem como alguma informação que os identifique como diabéticos.

Tal como acontece com todas as insulinas, deve-se ter cuidado com pacientes com hipoglicemia assintomática e em pacientes com predisposição à hipoglicemia (por exemplo: população pediátrica e pacientes em jejum ou com ingestão alimentar irregular). A capacidade do paciente de concentração e reação pode ser prejudicada como resultado da hipoglicemia. Isso pode representar um risco em situações que estas habilidades são especialmente importantes, como dirigir e operar outras máquinas.

#### **Doenças intercorrentes**

O médico deve ser informado caso ocorram doenças intercorrentes, uma vez que a situação necessita da intensificação da monitoração metabólica. Em muitos casos, testes de urina para cetonas são indicados e frequentemente é necessário ajuste de dose da insulina. A necessidade de insulina é frequentemente aumentada. Em pacientes com diabetes tipo 1, o suprimento de carboidrato deve ser mantido mesmo se os pacientes forem capazes de comer ou beber apenas um pouco ou nenhum alimento, ou estiverem vomitando, etc; em pacientes com diabetes do tipo 1 a insulina não deve nunca ser omitida completamente.

#### **Precauções ao viajar**

Antes de viajar, o paciente deve ser informado sobre:

- a disponibilidade da insulina no local de destino;
- o suprimento de insulina, seringas, etc;
- a correta armazenagem da insulina durante a viagem;
- o ajuste das refeições e a administração de insulina durante a viagem;
- a possibilidade da alteração dos efeitos em diferentes tipos de zonas climáticas;
- a possibilidade de novos riscos à saúde nas cidades que serão visitadas.

#### **Erros de medicação**

Foram relatados erros de medicação nos quais outras insulinas, em particular as insulinas de curta ação, foram acidentalmente administradas no lugar de BASAGLAR. O rótulo da insulina sempre deve ser verificado antes de cada injeção para evitar erros de medicação entre BASAGLAR e outras insulinas.

#### **Uso de tiazolidinedionas (TZDs) em combinação com insulina**

O uso de TZDs em combinação com insulina está associado com o aumento do risco de edema e insuficiência cardíaca, especialmente em pacientes com doença cardíaca subjacente.

#### **Hipersensibilidade e reação alérgica**

Alergia generalizada, grave, com risco à vida, incluindo anafilaxia, pode ocorrer com a utilização de insulina, incluindo BASAGLAR. Se ocorrer reação de hipersensibilidade, descontinuar BASAGLAR, tratar com terapia padrão e monitorar até que os sinais e sintomas se resolvam.

#### **Hipocalemia**

Todas as insulinas, incluindo BASAGLAR, causam mudança no potássio do espaço extracelular para intracelular, possivelmente levando a hipocalemia. Hipocalemia não tratada pode causar paralisia respiratória, arritmia ventricular e morte. Monitorar os níveis de potássio em pacientes com risco de hipocalemia se indicado (por exemplo, pacientes em uso de medicamentos para baixar o potássio, pacientes que tomam medicamentos sensíveis para concentração plasmática de potássio).

### **Insuficiência renal**

Em pacientes com insuficiência renal, as necessidades de insulina podem ser menores devido ao metabolismo de insulina reduzido. Em idosos, a deterioração progressiva da função renal pode levar a uma redução estável das necessidades de insulina.

### **Insuficiência hepática**

Em pacientes com insuficiência hepática severa, as necessidades de insulina podem ser menores devido à capacidade reduzida para gliconeogênese e ao metabolismo de insulina reduzido.

### **Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade**

Dados não clínicos revelaram não haver especial risco para os seres humanos, com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico ou toxicidade reprodutiva.

### **Uso durante a gravidez (Categoria C) e amamentação**

Não há nenhum estudo clínico controlado com o uso de insulina glargina em mulheres grávidas. Um amplo número (mais de 1.000 resultados de gravidez retrospectiva e prospectiva) de gestantes expostas ao produto, determinado por dados de Farmacovigilância no pós-comercialização, indicam que não há efeitos adversos específicos da insulina glargina em gestantes ou na saúde de fetos ou recém-nascidos. Além disso, uma meta-análise de oito estudos clínicos observacionais incluindo 331 mulheres utilizando insulina glargina e 371 mulheres utilizando insulina NPH foi realizada para avaliar a segurança da insulina glargina e da insulina NPH em diabetes gestacional e preexistente. Não foram observadas diferenças com relação à segurança materna ou neonatal entre a insulina glargina e a insulina NPH durante a gravidez.

Estudos em animais, com doses de até 6-40 vezes a dose humana, não indicam efeitos prejudiciais diretos na gravidez.

Mulheres com diabetes preexistente ou gestacional devem manter um bom controle metabólico durante a gravidez para prevenir resultados adversos associados com a hiperglicemia. Insulina glargina pode ser utilizada durante a gravidez, se clinicamente necessária.

Nos três primeiros meses, as necessidades de insulina podem diminuir e geralmente aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina diminuem rapidamente (aumento do risco de hipoglicemia). Portanto, monitoração cuidadosa da glicemia é essencial nessas pacientes.

É desconhecido se a insulina glargina é excretada no leite humano. Não se espera efeitos metabólicos com a ingestão de insulina glargina pelo recém-nascido lactente, uma vez que a insulina glargina, como um peptídeo, é digerida em aminoácidos no trato gastrointestinal humano. Ajustes das doses de insulina e dieta podem ser necessários em mulheres que estão amamentando.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

### **Crianças**

Insulina glargina pode ser administrada em crianças com 2 anos de idade ou mais. Ainda não foi estudada a administração em crianças abaixo de 2 anos de idade. Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes com idade abaixo de 2 anos.

O perfil de segurança para pacientes menores de 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.

### **Pacientes geriátricos**

Recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadores para se evitar as reações hipoglicêmicas.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Como resultado de hipoglicemia, hiperglicemia ou visão prejudicada (ver **REAÇÕES ADVERSAS**), a habilidade de concentração e reação pode ser afetada, possivelmente constituindo risco em situações onde estas habilidades são de particular importância.

Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar hipoglicemia enquanto dirigem. Isso é particularmente importante naqueles que reduziram ou que não conhecem os "sintomas de aviso" de hipoglicemia ou que têm episódios frequentes de hipoglicemia. A prudência no dirigir deve ser considerada nessas circunstâncias.

**Este medicamento pode causar doping.**

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Várias substâncias afetam o metabolismo da glicose e podem requerer ajuste da dose de insulina. A seguir, estão exemplos de medicamentos que podem aumentar o efeito de redução da glicemia das insulinas, incluindo BASAGLAR e, portanto, aumentar a susceptibilidade à hipoglicemia: antidiabéticos orais, pramlintide, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), disopirâmida, fibratos, fluoxetina, inibidores da monoaminoxidase, propoxifeno, pentoxifilina, salicilatos, análogos de somatostatina e antibióticos sulfonamidas.

A seguir, estão exemplos de medicamentos que podem diminuir o efeito de redução da glicemia das insulinas, incluindo BASAGLAR: corticoides, niacina, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpaticomiméticos (por exemplo: epinefrina, salbutamol e terbutalina), glucagon, isoniazida, derivados das fenotiazinas, somatropina, hormônios da tireoide, estrógenos, progestágenos, inibidores da protease e medicações antipsicóticas atípicas (por exemplo: olanzapina e clozapina).

Os beta-bloqueadores, clonidina, sais de lítio e álcool podem tanto potencializar quanto diminuir o efeito de redução da glicemia pela insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, que pode algumas vezes ser seguida por hiperglicemia.

Os sinais de hipoglicemia podem ser reduzidos ou ficar ausentes em pacientes que utilizam medicamentos simpato-lítics como, por exemplo, beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina.

O consumo de bebidas alcoólicas pode causar hipoglicemia em usuários de insulina.

Nenhum estudo foi conduzido para investigar a possível interação entre BASAGLAR e plantas medicinais, nicotina, exames laboratoriais e não laboratoriais.

## **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

O refil **fechado** de BASAGLAR deve ser armazenado em um refrigerador (2 a 8°C), mas não no congelador. Nestas condições, o prazo de validade é de 24 meses. Não congelar. Não usar BASAGLAR se tiver sido congelado.

O refil de BASAGLAR **em uso** deve ser mantido em lugar o mais fresco possível (abaixo de 30°C), longe do calor e da luz direta. Não refrigerar.

Após um período de **28 dias**, deve-se descartar os refis em uso, **mesmo se estes ainda contiverem produto**.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após aberto, válido por 28 dias.**

### **Aspecto físico**

Você encontra BASAGLAR em refil de vidro, com 3 mL de solução estéril, límpida, incolor e sem partículas visíveis.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Modo de usar**

BASAGLAR é administrado por injeção tecidual subcutânea. Não deve ser administrado intravenosamente. Dentro de uma determinada área de injeção (abdome, coxa ou deltoide), deve ser escolhido um diferente local para cada injeção. A absorção de insulina glargina não é diferente entre as áreas de injeção subcutânea do abdome, coxa ou deltoide. Os locais de injeção devem ser alternados para que o mesmo local não seja utilizado mais do que uma vez por mês, de modo a reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada. Não injetar em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada. Assim como para todas as insulinas, a taxa de absorção e consequentemente o início e duração da ação podem ser afetados por exercício e outras variáveis.

A prolongada duração de ação da insulina glargina é dependente da injeção no espaço subcutâneo. A administração intravenosa da dose subcutânea usual pode resultar em hipoglicemia severa.

Inspeccionar cada refil antes do uso. Somente utilizar se a solução estiver límpida, incolor, sem a presença de partículas visíveis e se estiver com o aspecto de água.

O rótulo da insulina deve ser sempre verificado antes de cada injeção para evitar erros (trocas) de medicação entre BASAGLAR e outras insulinas.

**BASAGLAR não deve ser misturado ou diluído com qualquer outra insulina, pois existe risco de alterar o perfil de tempo/ação de BASAGLAR ou causar a sua precipitação. Não encher os refis vazios.**

Os refis de 3 mL Lilly são para uso somente com canetas reutilizáveis Lilly.

Não compartilhe dispositivos de insulina descartáveis ou reutilizáveis ou agulhas entre pacientes, pois isso acarreta risco de transmissão de agentes patogênicos pelo sangue. Para prevenir a possível transmissão de doenças, cada refil de BASAGLAR deve ser usado por um único paciente, mesmo se a agulha do dispositivo for alterada. Os refis de BASAGLAR vazios não devem ser reutilizados, devendo ser adequadamente descartados.

### **Posologia**

Insulina glargina é uma nova insulina humana recombinante análoga, equipotente à insulina humana.

Devido ao perfil de redução de glicose sem pico com duração de ação prolongada de BASAGLAR, a dose é administrada por via subcutânea uma vez ao dia. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, entretanto, no mesmo horário todos os dias. Os níveis desejados de glicemia, bem como as doses e intervalos das medicações antidiabéticas devem ser determinadas e ajustadas individualmente.

Os ajustes na dose podem também ser necessários, por exemplo, se houver alterações de peso, estilo de vida, planejamento da dose de insulina dos pacientes, ou outras circunstâncias que possam promover aumento na susceptibilidade à hipoglicemia ou hiperglicemia (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Qualquer alteração de dose deve ser feita somente sob supervisão médica.

Em regimes de injeção basal em *bolus*, geralmente 40-60% da dose diária é administrada como insulina glargina para cobrir os requerimentos de insulina basal. Num estudo clínico com pacientes diabéticos tipo 2, sob tratamento com antidiabético oral, foi iniciada terapia com dose de 10 UI de insulina glargina, uma vez ao dia, e subsequentemente o tratamento foi ajustado individualmente.

BASAGLAR não é a insulina de escolha para o tratamento de cetoacidose diabética. Insulina intravenosa de curta duração deve ser o tratamento preferido.

Se a conversão for de Lantus® para BASAGLAR, a dose inicial pode ser na base de uma unidade para uma unidade, ou seja, manter a dose usada anteriormente de Lantus®.

Quando ocorrer a alteração de um tratamento com insulina intermediária ou uma insulina de longa-duração para um tratamento com BASAGLAR, pode ser necessário ajuste na quantidade e intervalo da insulina de curta duração ou da insulina análoga de ação rápida ou da dose de qualquer antidiabético oral.

Para reduzir o risco de hipoglicemia, quando os pacientes são transferidos de insulina glargina 300 UI/mL uma vez ao dia, para BASAGLAR 100 UI/mL uma vez ao dia, a dose inicial recomendada de BASAGLAR 100 UI/mL é de 80% da dose de insulina glargina 300 UI/mL que será descontinuada.

Nos estudos clínicos realizados quando os pacientes foram transferidos de insulina NPH uma vez ao dia ou insulina ultralenta para BASAGLAR administrado uma vez ao dia, a dose inicial utilizada foi geralmente inalterada (por exemplo: quantidade de unidades, UI, de BASAGLAR por dia foi igual às UI de insulina NPH). Para aqueles que foram transferidos de insulina NPH duas vezes ao dia para BASAGLAR uma vez ao dia, a dose inicial (UI) foi geralmente reduzida em aproximadamente 20% (comparada com a dose total diária em UI de insulina NPH) e então ajustada com base na resposta do paciente, de forma a reduzir o risco de hipoglicemia.

Um programa de monitorização metabólica cuidadosa, sob supervisão médica, é recomendado durante a transferência, e nas semanas iniciais subsequentes. Assim como com todas as insulinas análogas, isso é particularmente verdadeiro para pacientes que, devido aos anticorpos à insulina

humana, necessitam de altas doses de insulina e podem apresentar uma resposta acentuadamente melhor com insulina glargina.

Um controle metabólico melhor pode resultar em aumento da sensibilidade à insulina (necessidades reduzidas de insulina) podendo ser necessário posterior ajuste das doses de BASAGLAR e outras insulinas ou antidiabéticos orais.

A monitorização da glicemia é recomendada para todos os pacientes com diabetes.

**População pediátrica:** assim como nos pacientes adultos, a dose de BASAGLAR dos pacientes pediátricos deve ser individualizada pelo médico baseada nas necessidades metabólicas e na monitorização frequente dos níveis de glicose. O perfil de segurança para pacientes  $\leq 18$  anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos. Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes com idade abaixo de 2 anos.

**Idosos ( $\geq 60$  anos):** recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadores para se evitar as reações hipoglicêmicas. Pode ser difícil reconhecer a hipoglicemia em idosos.

**Insuficiência renal:** em pacientes com insuficiência renal, as necessidades de insulina podem estar diminuídas, devido ao metabolismo reduzido da insulina.

**Insuficiência hepática:** em pacientes com insuficiência hepática, as necessidades de insulina podem estar diminuídas, devido à capacidade reduzida de gliconeogênese e o metabolismo reduzido da insulina.

#### **Conduta necessária caso haja esquecimento de administração**

Caso tenha sido esquecida a administração de uma dose de BASAGLAR ou caso tenha sido administrada uma dose muito baixa de BASAGLAR o nível glicêmico pode se elevar demasiadamente. Checar o nível glicêmico frequentemente.

## **REAÇÕES ADVERSAS**

### **Dados de Lantus®**

#### **Hipoglicemia**

Pode ocorrer hipoglicemia (em geral a reação adversa mais frequente da terapia com insulina), caso a dose de insulina seja muito alta em relação às necessidades de insulina. Assim como com todas as insulinas, ataques hipoglicêmicos severos, especialmente se recorrentes, podem levar a distúrbios neurológicos. Episódios hipoglicêmicos severos ou prolongados podem ser de risco à vida. Em muitos pacientes, os sinais e sintomas de neuroglicopenia são precedidos por sinais de contrarregulação adrenérgica. Geralmente, quanto mais rápido e maior o declínio na glicemia, mais acentuados são os fenômenos de contrarregulação e os seus sintomas.

#### **Visão**

Uma alteração acentuada nos níveis glicêmicos pode causar distúrbios visuais temporários, devido à alteração temporária na turgidez e índice de refração das lentes. O controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão de retinopatia diabética. Contudo, como com todos os tratamentos com insulina, a terapia intensificada com insulina com melhora repentina nos níveis de glicemia pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética. Em pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente se não forem tratados com fotocoagulação, episódios hipoglicêmicos severos podem causar perda transitória da visão (ver **RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

#### **Lipodistrofia**

Assim como com todas as terapias com insulina, pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção e retardo da absorção da insulina. Em estudos clínicos, em tratamentos que incluíam insulina glargina, foi observada lipohipertrofia em 1 a 2% dos pacientes, enquanto a lipoatrofia era incomum. A rotação contínua do local de injeção dentro de determinada área pode ajudar a reduzir ou evitar essas reações.

#### **Local da injeção e reações alérgicas**

Em estudos clínicos usando tratamentos que incluíam insulina glargina, reações no local das injeções foram observadas em 3 a 4% dos pacientes. Assim como com qualquer terapia com insulina, tais reações incluem rubor, dor, coceira, urticária, inchaço e inflamação. A maioria das pequenas reações geralmente é resolvida em poucos dias ou poucas semanas.

Reações alérgicas do tipo imediata são raras. Tais reações à insulina (incluindo insulina glargina) ou aos excipientes podem, por exemplo, ser associadas com reações cutâneas generalizadas, angioedema, broncospasmo, hipotensão e choque, podendo ser de risco à vida.

#### **Outras reações**

A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos. Em estudos clínicos, os anticorpos que têm reação cruzada com insulina humana e insulina glargina foram observados tanto nos grupos de tratamento com NPH quanto nos grupos com insulina glargina, com incidências similares. Em casos raros, a presença de tais anticorpos pode necessitar ajuste de dose da insulina para corrigir a tendência à hiperglicemia ou hipoglicemia. Raramente, a insulina pode causar retenção de sódio e edema, particularmente após melhora significativa do controle metabólico em associação com a terapia intensificada por insulina.

Foram relatados erros de medicação nos quais outras insulinas, particularmente insulinas de ação curta, foram administradas acidentalmente ao invés de insulina glargina.

#### **População pediátrica**

Em geral, o perfil de segurança para pacientes  $\leq 18$  anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.

As reações adversas reportadas no pós-comercialização incluem relativamente com maior frequência em crianças e adolescentes ( $\leq 18$  anos) que nos adultos: reações no local da injeção e reações na pele [*rash* (erupção cutânea), urticária].

#### **Dados de estudos clínicos (BASAGLAR)**

Em estudos clínicos de fase 3, comparando BASAGLAR e Lantus<sup>®</sup>, foi observado que a frequência e severidade das reações adversas e reações adversas graves foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento.

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de severidade.

**Tabela 9: Frequência de reações adversas com Lantus<sup>®</sup>**

MedDRA	Muito comum (>1/10)	Comum (>1/100 e $\leq 1/10$ )	Incomum (>1/1.000 e $\leq 1/100$ )	Raro (>1/10.000 e $\leq 1/1.000$ )	Muito raro ( $\leq 1/10.000$ )
<b>Transtornos do sistema imunológico</b>					
Reações alérgicas				X	
<b>Transtornos metabólicos e nutricionais</b>					
Hipoglicemia	X				
<b>Transtornos do sistema nervoso</b>					
Disgeusia					X
<b>Transtornos oculares</b>					
Deficiência visual, retinopatia				X	
<b>Transtornos do tecido subcutâneo e da pele</b>					
Lipohipertrofia		X			
Lipoatrofia			X		
<b>Transtornos dos tecidos conectivos e musculoesquelético</b>					
Mialgia					X
<b>Transtornos gerais e condições no local de aplicação</b>					
Reação no local da injeção		X			
Edema				X	

As seguintes reações adversas provenientes de estudos clínicos comparando BASAGLAR e Lantus<sup>®</sup> em 535 pacientes (grupo de BASAGLAR: 268; grupo com Lantus<sup>®</sup>: 267) com *Diabetes mellitus* tipo 1 e em 756 pacientes (grupo de BASAGLAR: 376; grupo com Lantus<sup>®</sup>: 380) com *Diabetes mellitus* tipo 2, estão listados nas Tabelas 10 e 11, conforme MedDRA (termos preferidos por grupos sistemáticos).

**Tabela 10: Frequência das reações adversas de BASAGLAR e Lantus® nos estudos clínicos com pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 1**

Número de pacientes MedDRA	BASAGLAR (N=268)		Lantus® (N=267)	
	Comum (>1/100 e ≤1/10)	Incomum (>1/1.000 e ≤1/100)	Comum (>1/100 e ≤1/10)	Incomum (>1/1.000 e ≤1/100)
<b>Transtornos do sistema imunológico</b>				
Reações alérgicas <sup>(1)</sup>	X		X	
<b>Transtornos metabólicos e nutricionais</b>				
Hipoglicemia <sup>(2)</sup>	X		X	
<b>Transtornos oculares</b>				
Retinopatia		X		X
<b>Transtornos do tecido subcutâneo e da pele</b>				
Lipohipertrofia <sup>(3)</sup>		X		
<b>Transtornos dos tecidos conectivos e musculoesquelético</b>				
Mialgia				X
<b>Transtornos gerais e condições no local de aplicação</b>				
Reação no local da injeção <sup>(1)</sup>	X		X	
Edema periférico		X		X

<sup>1</sup> Baseado em tópico especial de avaliações de reações cutâneas e para reações alérgicas generalizadas.

<sup>2</sup> O evento adverso hipoglicemia apresentado na tabela inclui somente os eventos de hipoglicemia grave (relatos de eventos adversos graves).

<sup>3</sup> Nos pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 1 houve um evento adverso de lipodistrofia em cada braço do tratamento. O relatório não explicitou especificamente lipohipertrofia e lipoatrofia, portanto estes eventos adversos não estão incluídos na tabela.

**Tabela 11: Frequência das reações adversas de BASAGLAR e Lantus® nos estudos clínicos com pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 2**

Número de pacientes MedDRA	BASAGLAR (N=376)		Lantus® (N=380)	
	Comum (>1/100 e ≤1/10)	Incomum (>1/1.000 e ≤1/100)	Comum (>1/100 e ≤1/10)	Incomum (>1/1.000 e ≤1/100)
<b>Transtornos do sistema imunológico</b>				
Reações alérgicas <sup>(1)</sup>	X		X	
<b>Transtornos metabólicos e nutricionais</b>				
Hipoglicemia <sup>(2)</sup>		X		X
<b>Transtornos do sistema nervoso</b>				
Disgeusia		X		
<b>Transtornos oculares</b>				
Deficiência visual				X
Retinopatia		X		X
<b>Transtornos do tecido subcutâneo e da pele</b>				
Lipohipertrofia <sup>(3)</sup>				X
<b>Transtornos dos tecidos conectivos e musculoesquelético</b>				
Mialgia		X		X
<b>Transtornos gerais e condições no local de aplicação</b>				
Reação no local da injeção <sup>(1)</sup>	X		X	
Edema		X		X
Edema periférico	X		X	

<sup>1</sup> Baseado em tópico especial de avaliações de reações cutâneas e para reações alérgicas generalizadas.

<sup>2</sup> O evento adverso hipoglicemia apresentado na tabela inclui somente os eventos de hipoglicemia grave (relatos de eventos adversos graves).

<sup>3</sup> Nos pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 1 houve um evento adverso de lipodistrofia em cada braço do tratamento. O relatório não explicitou especificamente lipohipertrofia e lipoatrofia, portanto estes eventos adversos não estão incluídos na tabela.

**Reações alérgicas:** em estudos clínicos comparando BASAGLAR com Lantus® em pacientes adultos com *Diabetes mellitus* tipo 1 ou tipo 2, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento na ocorrência de reações alérgicas locais ou sistêmicas.

**Produção de anticorpos:** em estudos clínicos de fase 3 comparando BASAGLAR e Lantus®, níveis semelhantes de produção de anticorpos foram observados entre os dois grupos de tratamento. O nível de produção de anticorpos não parece estar correlacionado com alteração na HbA<sub>1c</sub>, dose de insulina ou a incidência e taxa de hipoglicemia.

**Dados espontâneos:**

Lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada ocorreram no local da injeção. Repetidas injeções de insulina em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada foram relatadas por resultar em hiperglicemia; e uma mudança repentina para um local de injeção não afetado foi relatada por resultar em hipoglicemia (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

**SUPERDOSE**

**Sintomas:** a superdose de insulina pode ocasionar hipoglicemias graves, prolongadas e com risco de vida.

**Tratamento:** os episódios leves de hipoglicemia geralmente podem ser tratados com a ingestão oral de carboidratos. Podem ser necessários ajustes na dose do medicamento, na dieta alimentar ou nos exercícios físicos.

Episódios mais graves com coma, convulsões ou dano neurológico podem ser tratados com glucagon via intramuscular/subcutânea ou com glicose concentrada via intravenosa. Pode ser necessária uma ingestão contínua de carboidratos e observação, uma vez que a hipoglicemia pode recorrer após uma aparente recuperação clínica.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

Registro MS – 1.1260.0194

Farm. Resp.: Márcia A. Preda – CRF-SP nº 19189

**Fabricado por:**

Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França

**Ou**

**Fabricado por:**

Eli Lilly Italia S.p.A – Sesto Fiorentino - Itália

**Embalado por:**

Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França

ou

Eli Lilly Italia S.p.A – Sesto Fiorentino – Itália

**Importado por:**

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

Lilly SAC 0880 701 0444  
sac\_brasil@lilly.com  
www.lilly.com.br

Venda sob prescrição médica.



### Histórico de Mudança de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/02/2018	0125177/18-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	31/07/2014 e 16/05/2016	0622913/14-1 e 1764923/16-4	Registro de Produto Biológico Novo	19/06/2017	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VPS	Embalagem com 2 ou 5 refis de 3 mL para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina.
21/12/2018	1203119/18-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2018	1203119/18-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2018	CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Embalagem com 2 ou 5 refis de 3 mL para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina.
25/05/2020	1644243/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2019	0196232/19-9	Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	23/03/2020	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO DIZERES LEGAIS	VPS	Embalagem com 2 ou 5 refis de 3 mL para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina.
			04/12/2019	3360720/19-6	Inclusão do local de fabricação do produto a granel				

01/10/2020	3366413/20-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/10/2020	3366413/20-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/10/2020	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 2 ou 5 refis de 3 mL para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina.
26/01/2021	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/01/2021	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/01/2021	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 2 ou 5 refis de 3 mL para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina.

**BASAGLAR<sup>®</sup> KWIKPEN<sup>®</sup>**

**Eli Lilly do Brasil Ltda.**

**Solução estéril para injeção**

100 UI/mL



## APRESENTAÇÕES

BASAGLAR KWIKPEN é uma solução injetável, estéril, límpida e incolor. É apresentado sob a forma de caneta aplicadora descartável (sistema de aplicação descartável) contendo um refil de vidro de 3 mL. Está disponível em embalagem com 5 canetas aplicadoras descartáveis, cada qual acoplada a um refil individual. A caneta de BASAGLAR KWIKPEN pode dispensar até 80 unidades.

## USO SUBCUTÂNEO

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

## COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 100 UI de insulina glargina derivada de ADN\* recombinante, o que é equivalente a 3,64 mg de insulina glargina.

Excipientes: óxido de zinco, metacresol, glicerol e água para injetáveis. O pH é ajustado por adição de soluções aquosas de ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

\*ADN = Ácido Desoxirribonucleico

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

## INDICAÇÕES

BASAGLAR KWIKPEN é indicado para o tratamento de *Diabetes mellitus* tipo 2 em adultos e também para o tratamento de *Diabetes mellitus* tipo 1 em adultos e em crianças com 2 anos de idade ou mais que necessitam de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

BASAGLAR KWIKPEN é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre BASAGLAR KWIKPEN e Lantus®.

A eficácia geral da insulina glargina administrada uma vez ao dia no controle metabólico foi comparada à eficácia da insulina humana NPH administrada uma ou duas vezes ao dia, em estudos abertos, randomizados, ativo-controles, paralelos, envolvendo 2.327 pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 1 e 1.563 pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 2. Em geral, a insulina glargina manteve ou melhorou o nível de controle glicêmico medido pela glico-hemoglobina e glicemia de jejum. Adicionalmente, menor número de pacientes utilizando insulina glargina relatou episódios hipoglicêmicos, comparado com pacientes utilizando insulina humana NPH.

### **Diabetes tipo 1 – adulto (vide tabela 1)**

Em estudos de fase III, voluntários com diabetes tipo 1 (n=1.119) foram randomizados para o tratamento basal-*bolus* com Lantus® uma vez ao dia ou insulina humana NPH uma ou duas vezes ao dia e tratados por 28 semanas. Insulina humana regular foi administrada antes de cada refeição. Lantus® foi administrada antes de se deitar. A insulina NPH foi administrada uma vez ao dia ao se deitar ou de manhã e ao se deitar quando utilizada duas vezes por dia. Lantus® apresentou maior efeito na redução da glicose de jejum do que a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia, porém foi comparável com a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia, em seu efeito na glico-hemoglobina e na incidência de hipoglicemia noturna e severa. Comparada à insulina humana NPH administrada uma vez ao dia, Lantus® apresentou efeito semelhante na glicemia de jejum e glico-hemoglobina. Entretanto, poucos voluntários recebendo Lantus® relataram episódios de hipoglicemia severa após a titulação inicial, do mês 2 do estudo em diante, (0,9% vs. 5,6%, p < 0,05) e poucos pacientes relataram episódio de hipoglicemia noturna (11,0%

vs. 21,3%,  $p < 0,05$ ). Foi relatada hipoglicemia com frequência semelhante durante o primeiro mês dos estudos após o início do tratamento com Lantus<sup>®</sup> comparado à insulina humana NPH (data on file, Sanofi-aventis).

Em outro estudo fase III, voluntários com diabetes tipo 1 (n=619) foram tratados por 16 semanas com um regime de insulina basal-*bolus* onde a insulina lispro foi usada antes de cada refeição. Lantus<sup>®</sup> foi administrada uma vez ao dia ao se deitar e a insulina humana NPH foi administrada uma ou duas vezes ao dia. Lantus<sup>®</sup> apresentou maior efeito na redução da glicemia de jejum do que a insulina humana NPH administrada duas vezes ao dia. Lantus<sup>®</sup> e insulina NPH apresentaram efeito semelhante na glico-hemoglobina, com número semelhante de pacientes relatando episódio de hipoglicemia (Raskin et al, 2000).

### Diabetes tipo 2 (vide tabela 1)

Em um estudo fase III (n=570), Lantus<sup>®</sup> foi avaliada por 52 semanas como parte de um regime de terapia combinada com insulina e agentes antidiabéticos orais (sulfonilureia, metformina, acarbose ou combinação destes fármacos). Lantus<sup>®</sup> administrada uma vez ao dia ao se deitar foi tão efetiva quanto a insulina humana NPH administrada uma vez ao dia ao se deitar na redução da glico-hemoglobina e da glicemia de jejum. Entretanto, poucos voluntários tratados com Lantus<sup>®</sup> relataram episódios de hipoglicemia noturna após início da titulação, do mês 2 do estudo em diante. O benefício de Lantus<sup>®</sup> foi mais pronunciado no subgrupo de pacientes que não foram tratados previamente com insulina (Lantus<sup>®</sup>: 9,5%, insulina humana NPH: 22,8%;  $p < 0,05$ ) (Massi-Benedetti et al, 2003).

Em outro estudo fase III, em pacientes com diabetes tipo 2 que não estavam usando agentes antidiabéticos orais (n=518), um regime basal-*bolus* de Lantus<sup>®</sup>, uma vez ao dia ao deitar ou insulina humana NPH administrada uma ou duas vezes ao dia foi avaliado por 28 semanas. Insulina humana regular foi usada antes das refeições conforme a necessidade. Lantus<sup>®</sup> apresentou efetividade semelhante a administrações de insulina humana NPH uma ou duas vezes ao dia na redução da glico-hemoglobina e glicose de jejum. Entretanto, poucos voluntários tratados com Lantus<sup>®</sup> relataram hipoglicemia noturna do mês 2 do estudo em diante em relação a voluntários tratados com insulina NPH duas vezes por dia (29,8% vs. 37,9%,  $p = 0,0582$ ) (Rosenstock et al. 2001).

**Tabela 1: Diabetes mellitus tipo 1 – adulto**

População diabética	Tratamento	n <sup>a</sup>	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL) <sup>b</sup>	Hipoglicemia noturna <sup>c</sup>	Hipoglicemia severa <sup>d</sup>
Uso prévio de regime com insulina basal uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x Lantus <sup>®</sup>	222	7,98 (0,01)	152,8 (-16,7)	11,0% <sup>e</sup>	0,9% <sup>e</sup>
	1 x insulina humana NPH	218	7,95 (-0,05)	147,6 (-21,8)	21,3%	5,6%
Com insulina lispro	1 x Lantus <sup>®</sup>	73	7,11 (-0,25)	144,2 (-26,5)	6,8%	2,7%
	1 x insulina humana NPH	69	7,46 (-0,23)	155,9 (-17,1)	9,0%	4,5%
Uso prévio de regime com insulina basal mais de uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x Lantus <sup>®</sup>	334	7,77 (0,06)	143,1 (23,6) <sup>e</sup>	18,9%	3,4%
	2 x insulina humana NPH	345	7,69 (-0,05)	155,9 (-3,0)	21,6%	4,4%
Com insulina lispro	1 x Lantus <sup>®</sup>	237	7,66 (-0,03)	144,4 (-30,6) <sup>e</sup>	9,9%	0,9%
	2 x insulina humana NPH	240	7,64 (-0,05)	162,9 (-9,9)	10,0%	0,4%

### Diabetes mellitus tipo 2

População diabética	Tratamento	n <sup>a</sup>	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL) <sup>b</sup>	Hipoglicemia noturna <sup>e</sup>	Hipoglicemia severa <sup>f</sup>
Insulina em combinação com agentes antidiabéticos orais						
Sem uso prévio de insulina	1 x Lantus <sup>®</sup>	222	8,34 (-0,65)	126,5 (-59,4)	9,5% <sup>g</sup>	1,8%
	1 x insulina humana NPH	204	8,24 (-0,63)	129,4 (-56,0)	22,8%	0,5%
Uso prévio de insulina	1 x Lantus <sup>®</sup>	67	9,05 (0,31)	128,0 (-19,6)	19,4%	0,0%
	1 x insulina humana NPH	77	9,10 (0,42)	129,7 (-20,0)	23,7%	2,6%
Insulina sem agentes antidiabéticos orais						
Uso prévio de insulina basal uma vez ao dia	1 x Lantus <sup>®</sup>	52	8,07 (-0,34)	153,0 (-15,1)	13,7%	0,0%
	1 x insulina humana NPH	48	7,92 (-0,45)	142,9 (-22,3)	25,0%	0,0%
Uso prévio de insulina basal mais de uma vez ao dia	1 x Lantus <sup>®</sup>	207	8,15 (-0,44)	138,8 (-25,4)	29,8%	0,5%
	2 x insulina humana NPH	211	7,96 (-0,61)	144,9 (-20,3)	37,9%	2,4%

<sup>a</sup> Número de voluntários randomizados e tratados.

<sup>b</sup> Conversão de glicemia de jejum, mmol/L x 18 = mg/dL.

<sup>c</sup> Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 1 com experiência de hipoglicemia noturna; definida como eventos ocorridos enquanto adormecidos entre a administração de insulina ao deitar até a glicemia de jejum; com a glicemia < 36 mg/dL (2,0 mmol/L); do mês 2 ao final do estudo.

<sup>d</sup> Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 1 com experiência de hipoglicemia severa; definida como eventos que necessitaram de outra pessoa para assistência; com glicemia < 36 mg/dL (2,0 mmol/L); do mês 2 ao final do estudo.

<sup>e</sup> Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 2 com experiência de hipoglicemia noturna; definida como eventos ocorridos enquanto adormecidos, entre a administração de insulina ao deitar até a glicemia de jejum; do mês 2 ao final do estudo.

<sup>f</sup> Porcentagem de voluntários com diabetes tipo 2 com experiência de hipoglicemia severa; definida como eventos que necessitaram de outra pessoa para assistência; do mês 2 ao final do estudo.

<sup>g</sup> p < 0,05; Lantus<sup>®</sup> comparada à insulina humana NPH.

Pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) inadequadamente controlados participaram de estudo clínico aberto e controlado, de 24 semanas de duração, com 28 semanas de extensão, para avaliação do efeito de redução glicêmica de BASAGLAR KWIKPEN uma vez ao dia comparada com Lantus<sup>®</sup>, 100 unidades/mL, também administrada uma vez ao dia, ambas usadas em combinação com insulina prandial lispro. Foram randomizados para este estudo 535 adultos com diabetes tipo 1. A idade média era 41,2 anos e a duração média do diabetes era 16,39 anos. Dos pacientes, 57,9% eram do sexo masculino, 74,5% eram caucasianos, 2,1% negros ou afro-americanos, 4,3% índio-americanos ou nativos do Alasca e 3,9% eram hispânicos. Dos pacientes, 73,5% tinham taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) > 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. A média do IMC era de aproximadamente 25,54 Kg/m<sup>2</sup>. Na semana 24, BASAGLAR KWIKPEN resultou em redução da HbA<sub>1c</sub> não-inferior à alcançada com o comparador ativo, atingindo o objetivo primário de eficácia do estudo.

**Tabela 2: Diabetes mellitus tipo 1 - Adultos (BASAGLAR KWIKPEN com insulina prandial versus Lantus<sup>®</sup> com insulina prandial)**

Parâmetro de Eficácia	BASAGLAR KWIKPEN + insulina lispro (n=268 <sup>a</sup> )	Lantus <sup>®</sup> + insulina lispro (n=267)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valores iniciais médios	7,75	7,79

Varição a partir dos valores iniciais (média ajustada <sup>b,c</sup> )	-0,35	-0,46
Diferença em relação ao comparador (média ajustada <sup>b,c</sup> ) (IC 95%)	0,11 (-0,002, 0,219)	
Proporção de pacientes que atingiram HbA <sub>1c</sub> < 7% <sup>c</sup>	34,5%	32,2%

<sup>a</sup> Um paciente randomizado para o grupo de BASAGLAR KWIKPEN não foi incluído na Análise Completa do conjunto.

<sup>b</sup> O Modelo ANCOVA inclui tratamento, país e horário da injeção de insulina basal (dia ou noite/hora de dormir) como efeitos fixos e a média HbA<sub>1c</sub> como covariável.

<sup>c</sup> Os resultados foram calculados baseados no número de pacientes na Análise Completa do conjunto usando o seu último valor observado após os dados iniciais de HbA<sub>1c</sub>. Os dados de HbA<sub>1c</sub> observados em 24 semanas estavam disponíveis em 256 (95,5%) e 258 (96,6%) indivíduos randomizados para os grupos de BASAGLAR KWIKPEN e Lantus<sup>®</sup>, 100 U/mL, respectivamente.

Os pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) participaram de um estudo duplo-cego, controlado, para avaliar o efeito na redução da glicemia de BASAGLAR KWIKPEN administrado uma vez por dia, em associação a um antidiabético oral (AO) em comparação com Lantus<sup>®</sup>, 100 unidades/mL, administrado uma vez ao dia, também em associação a um AO. Os pacientes eram virgens de tratamento com insulina (aproximadamente 60%) e não tinham conseguido alcançar o controle glicêmico adequado com uso de 2 ou mais AOs, ou já usavam Lantus<sup>®</sup>, 100 unidades/mL, juntamente com 2 ou mais AOs com controle glicêmico adequado ou inadequado (aproximadamente 40%). Um total de 759 pacientes foram randomizados. Três pacientes randomizados para BASAGLAR KWIKPEN não receberam o medicamento em estudo e não foram incluídos na análise de eficácia. A idade média era aproximadamente 59 anos, a maioria dos pacientes era da raça branca (78%) e 50% eram do sexo masculino. Sessenta e oito por cento dos pacientes tinha TFG > 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. A média do IMC era de aproximadamente 32 Kg/m<sup>2</sup>. Na semana 24, o tratamento com BASAGLAR KWIKPEN proporcionou uma redução média da HbA<sub>1c</sub> não inferior à obtida com o produto de comparação, Lantus<sup>®</sup>, 100 unidades/mL.

**Tabela 3: Diabetes mellitus tipo 2 – Adultos (BASAGLAR KWIKPEN com antidiabéticos orais versus Lantus<sup>®</sup> com antidiabéticos orais)**

	BASAGLAR KWIKPEN + antidiabéticos orais (n=376 <sup>a</sup> )	Lantus <sup>®</sup> + antidiabéticos orais (n=380)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valores iniciais médios	8,35	8,31
Varição a partir dos valores iniciais (média ajustada <sup>b,c</sup> )	-1,3	-1,3
Diferença em relação ao comparador (média ajustada <sup>b,c</sup> ) (IC 95%)	0,05 (-0,07, 0,17)	
Proporção de pacientes que atingiram HbA <sub>1c</sub> < 7% <sup>c</sup>	48,8%	52,5%

<sup>a</sup> Três pacientes randomizados para o grupo de BASAGLAR KWIKPEN não receberam a medicação de estudo e não foram incluídos na Análise Completa do conjunto.

<sup>b</sup> O Modelo ANCOVA inclui tratamento, país e horário da injeção de insulina basal (dia ou noite/hora de dormir) como efeitos fixos e a média HbA<sub>1c</sub> como covariável.

<sup>c</sup> Os resultados foram calculados baseados no número de pacientes na Análise Completa do conjunto usando o seu último valor observado após os dados iniciais de HbA<sub>1c</sub>. Os dados de HbA<sub>1c</sub> observados em 24 semanas estavam disponíveis em 331 (88%) e 329 (87%) indivíduos randomizados para o grupo de BASAGLAR KWIKPEN e Lantus<sup>®</sup>, respectivamente.

#### **Diabetes tipo 1 – pediátrico (vide tabela 4)**

Em um estudo clínico, randomizado, controlado, em crianças (faixa etária de 6 a 15 anos) (estudo 3003) com diabetes tipo 1 (n=349), os pacientes foram tratados por 28 semanas com regime de insulina basal-bolus em que a insulina humana regular foi utilizada antes de cada refeição. Lantus<sup>®</sup> foi administrada uma vez ao dia ao deitar e a insulina humana NPH foi administrada uma

ou duas vezes por dia. Efeitos semelhantes na glico-hemoglobina e na incidência de hipoglicemia foram observados em ambos os grupos de tratamento (Schober E et al. 2002).

#### Diabetes tipo 1 – pediátrico (1 a 6 anos)

Um estudo de 24 semanas de grupo paralelo foi conduzido em 125 crianças com *Diabetes mellitus* tipo 1, com idades entre 1 a 6 anos (61 crianças de 2 a 5 anos no grupo da insulina glargina e 64 crianças de 1 a 6 anos no grupo insulina NPH), comparando insulina glargina administrada uma vez ao dia pela manhã à insulina NPH administrada uma ou duas vezes ao dia como insulina basal. Ambos os grupos receberam insulina em *bolus* antes das refeições.

O objetivo primário do estudo foi comparar os dois regimes de tratamento em termos de hipoglicemia. O resultado composto primário consistiu em: monitoramento contínuo das excursões de glicose abaixo de 70 mg/dL confirmadas por medições da glicose no sangue por punção digital (FSBG); outras medições FSBG < 70 mg/dL e episódios sintomáticos de hipoglicemia.

A taxa de eventos sintomáticos de hipoglicemia é o componente mais comumente usado e clinicamente relevante do resultado composto. As taxas de eventos sintomáticos de hipoglicemia foram numericamente inferiores no grupo da insulina glargina, tanto no geral (25,5 episódios por paciente-ano, vs. 33,0 para NPH) quanto durante a noite (2,38 episódios por paciente-ano, vs. 3,65 para NPH).

As variabilidades de hemoglobina glicada e glicose foram comparáveis em ambos os grupos de tratamento. Não foram observados novos alertas de segurança neste estudo.

**Tabela 4: Diabetes mellitus tipo 1 – pediátrico**

População diabética	Tratamento	n <sup>a</sup>	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL) <sup>b</sup>	Hipoglicemia noturna <sup>c</sup>	Hipoglicemia severa
Uso prévio de regime com insulina basal uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x Lantus <sup>®</sup>	106	9,15 (0,52)	179,8 (-23,2)	3,8% <sup>g</sup>	8,6%
	1 x insulina humana NPH	98	9,26 (0,41)	189,2 (-14,0)	6,5%	4,3%
Uso prévio de regime com insulina basal mais de uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x Lantus <sup>®</sup>	68	8,55 (0,05)	159,7 (-22,1)	5,9% <sup>g</sup>	10,3% <sup>g</sup>
	1 x insulina humana NPH	77	8,86 (0,21)	171,0 (-6,3)	1,8%	7,0%

#### Flexibilização da dose diária

A segurança e eficácia da Lantus<sup>®</sup> administrada antes do café da manhã, antes do jantar, ou antes de dormir, foram avaliadas em um estudo clínico amplo, controlado e randomizado. Nesse estudo em pacientes com diabetes tipo 1 (estudo G) (Hamann, A. 2003) (n=378), que foram também tratados com insulina lispro às refeições, Lantus<sup>®</sup> administrada em diferentes horários do dia, resultou em controle glicêmico equivalente àquele obtido quando administrado antes de dormir. A segurança e eficácia da Lantus<sup>®</sup>, administrada antes do café da manhã ou na hora de dormir, também foram avaliadas em um estudo clínico amplo, controlado e randomizado (estudo H) (Fritsche, A. 2003) (n=697) em pacientes com diabetes tipo 2 não mais adequadamente controlados com tratamento oral. Todos os pacientes nesse estudo também receberam glimepirida 3 mg diariamente. Lantus<sup>®</sup> administrada antes do café da manhã foi no mínimo tão efetivo na redução da hemoglobina glicosilada A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) quanto Lantus<sup>®</sup> administrada antes de dormir ou insulina humana NPH administrada antes de dormir. Vide tabela 5 a seguir.

**Tabela 5: Flexibilização da dose diária de Lantus<sup>®</sup> em Diabetes mellitus tipo 1 (estudo G) e tipo 2 (estudo H)**

Duração do tratamento Tratamento em combinação	Estudo G – 24 semanas	Estudo H – 24 semanas
---	-----------------------	-----------------------

com:	Insulina lispro			Glimepirida		
	Lantus® Café da manhã	Lantus® Jantar	Lantus® Antes de dormir	Lantus® Café da manhã	Lantus® Antes de dormir	NPH Antes de dormir
Número de indivíduos tratados (ITT*)	112	124	128	234	226	227
HbA <sub>1c</sub>						
Média Basal	7,56	7,53	7,61	9,13	9,07	9,09
Média Final	7,39	7,42	7,57	7,87	8,12	8,27
Alteração média do basal	-0,17	-0,11	-0,04	-1,26	-0,95	-0,82
Dose de insulina basal (UI)						
Média Final	27,3	24,6	22,8	40,4	38,5	36,8
Alteração média do basal	5,0	1,8	1,5			
Dose de insulina total (UI)				NA**	NA**	NA**
Média Final	53,3	54,7	51,5			
Alteração média do basal	1,6	3,0	2,3			

\* Intenção de tratamento \*\* Não aplicável

### Diabetes tipo 2 – adulto (controle glicêmico)

Em um estudo clínico randomizado, aberto, paralelo, de 24 semanas (estudo J) em pacientes com diabetes tipo 2 (n=756) com HbA<sub>1c</sub> > 7,5% (média de 8,6%) com um ou dois agentes antidiabéticos orais, adicionou-se ao regime anterior Lantus® ou insulina NPH, uma vez ao dia, ao se deitar. Para alcançar o objetivo de glicemia de jejum ≤ 100 mg/dL (5,5 mmol/L), as doses da Lantus® e NPH foram ajustadas de acordo com a titulação de dose descrita na tabela 6 a seguir (Riddle, M. C. 2003).

**Tabela 6: Titulação de dose no estudo J**

Período	Dose ou ajuste de dose
Início do tratamento	10 U/dia
Ajuste a cada 7 dias baseado na glicemia de jejum como descrito a seguir:	
Média da glicemia de jejum ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 8 U
Média da glicemia de jejum ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L) e < 180 mg/dL (10 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 6 U
Média da glicemia de jejum ≥ 120 mg/dL (6,7 mmol/L) e < 140 mg/dL (7,8 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 4 U
Média da glicemia de jejum > 100 mg/dL (5,5 mmol/L) e < 120 mg/dL (6,7 mmol/L) nos dois últimos dias consecutivos e sem episódios de hipoglicemia severa ou sem glicemia < 72 mg/dL (4,0 mmol/L)	Aumente a dose diária em 2 U
Então manter o objetivo de glicemia de jejum ≤ 100 mg/dL (5,5 mmol/L)	

Utilizando-se este esquema de titulação de dose, a HbA<sub>1c</sub> foi reduzida a uma média de 6,96% com Lantus® e a 6,97% com insulina NPH. Mais da metade dos pacientes em cada grupo alcançou um valor de HbA<sub>1c</sub> ≤ 7,0% (Lantus®, 58%; insulina NPH, 57,3%; a dose média no desfecho do estudo foi de 47,2 U para Lantus® e 41,8 U para NPH). No grupo tratado com Lantus®, 33,2% dos

pacientes alcançaram a eficácia do desfecho primário [valor de  $A_{1c} \leq 7,0\%$  na ausência de hipoglicemia noturna confirmada  $\leq 72$  mg/dL (4 mmol/L)], comparada a 26,7% no grupo tratado com NPH ( $p = 0,0486$ ).

Um número menor de pacientes tratados com Lantus® apresentou hipoglicemia noturna comparado com pacientes tratados com insulina NPH. Outros estudos clínicos em pacientes com diabetes tipo 2 (estudo E, F e G) mostraram resultados semelhantes com menor incidência de hipoglicemia noturna em pacientes tratados com Lantus® comparados aos tratados com NPH.

### Retinopatia diabética

Os efeitos da Lantus® na retinopatia diabética foram avaliados num estudo amplo de 5 anos, NPH-controlado, em que a progressão da retinopatia foi investigada por fotografia do fundo de olho utilizando um protocolo de classificação derivado do Estudo de Retinopatia Diabética de Tratamento Precoce (ETDRS). O resultado primário neste estudo foi a progressão de 3 ou mais etapas na escala ETDRS do desfecho do estudo. Os resultados desta análise estão demonstrados na tabela a seguir para ambas as populações pré-protocolo (primário) e intenção ao tratamento (ITT) e indicam não inferioridade da Lantus® à NPH na progressão da retinopatia diabética conforme avaliado neste resultado.

Número (%) de pacientes com 3 ou mais etapas de progressão na escala ETDRS do desfecho

	Lantus® (%)	NPH (%)	Diferença <sup>ab</sup> (SE)	95% IC para a diferença
Pré-protocolo	53/374 (14,2%)	57/363 (15,7%)	-1,98% (2,57%)	-7,02% a 3,06%
Intenção de tratamento	63/502 (12,5%)	71/487 (14,6%)	-2,10 (2,14%)	-6,29% a 2,09%

<sup>a</sup> Diferença = Lantus® - NPH

<sup>b</sup> Utilizando um modelo linear generalizado (SAS GENMOD) com tratamento e estado basal  $HbA_{1c}$  estratificada conforme classificação das variáveis independentes e com distribuição binomial e identificação da função de ligação (Rosenstock et al. 2009).

### Efeitos psicológicos de satisfação com o tratamento

Pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 1 tratados com regimes que incluíram insulina glargina demonstraram significativa melhora de satisfação com o tratamento quando comparados a pacientes com regimes de insulina NPH (Questionário de Satisfação do Tratamento de Diabetes) (Witthaus E et al. 2001).

### Estudo ORIGIN (Estudo 4032)

ORIGIN (*Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention* – Desfecho da redução com intervenção inicial com glargina) foi um estudo internacional multicêntrico, randomizado, com desenho fatorial 2x2, conduzido com 12.537 participantes com glicose de jejum alterada (GJA), com tolerância a glicose alterada (TGA) ou início de *Diabetes mellitus* tipo 2 e evidência de doença cardiovascular. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber Lantus® ( $n=6.264$ ), com valor titulado de 95 mg/dL ou menos na glicemia de jejum, ou tratamento padrão ( $n=6.273$ ). Os pacientes tinham a idade média de 63,5 anos, com duração média do diabetes de 5,8 anos naqueles com diabetes pré-existente, e média de  $HbA_{1c}$  de 6,4%. A duração média do acompanhamento foi de 6,2 anos.

Ao final do estudo 81% dos pacientes distribuídos para tomar Lantus® ainda continuavam com o tratamento. Durante o tratamento a média de valores de  $HbA_{1c}$  variou entre 5,9 e 6,4% no grupo Lantus®, e 6,2 e 6,6% no grupo de tratamento padrão durante o período de acompanhamento. A média de glicemia de jejum no grupo Lantus® esteve conforme o objetivo ( $< 95$  mg/dL) seguindo o valor titulado para o período do estudo.

As taxas de hipoglicemia severa (participantes afetados por 100 participantes/ano de exposição) foi de 1,05 para insulina glargina e de 0,30 para o grupo com tratamento padrão. Em geral, a hipoglicemia severa foi relatada por 3,7% destes participantes durante os 6 anos de estudo (aproximadamente 0,6% por ano/participante).

A média de alteração de peso corpóreo desde o início até a última consulta do tratamento foi 2,2 Kg maior no grupo Lantus® do que no grupo com tratamento padrão.

O objetivo primário deste estudo foi examinar o efeito de Lantus® em dois desfechos de eficácia co-primários compostos. O primeiro foi o tempo para primeira ocorrência de morte por doença cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio ou acidente vascular não-fatal, e o segundo foi o tempo para a primeira ocorrência de qualquer primeiro evento co-primário, ou procedimento de revascularização (cardíaco, carotídeo ou periférico), ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Os desfechos secundários foram:

- mortalidade por todas as causas;
- desfecho microvascular composto;
- desenvolvimento de diabetes tipo 2, em participantes com GJA e/ou TGA no início do estudo.

Os resultados dos desfechos primários e secundários, bem como os resultados de cada componente dos desfechos co-primários, são disponibilizados nas duas tabelas a seguir.

**Tabela 7: ORIGIN: Hazard Ratio para os desfechos primários e secundários**

	Lantus® n=6.264	Tratamento padrão n=6.273	Lantus® x Tratamento padrão
	Participantes com eventos N (%)	Participantes com eventos N (%)	Hazard Ratio (95% CI)
<b>Desfechos primários</b>			
Morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio (MI) ou acidente vascular não-fatal	1.041 (16,6)	1.013 (16,1)	1,02 (0,94 – 1,11)
Morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio (MI) ou acidente vascular não-fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca ou procedimento de revascularização	1.792 (28,6)	1.727 (27,5)	1,04 (0,97 – 1,11)
<b>Desfechos secundários</b>			
Mortalidade por todas as causas	951 (15,2)	965 (15,4)	0,98 (0,90, 1,08)
Desfecho microvascular composto*	1.323 (21,1)	1.363 (21,7)	0,97 (0,90, 1,05)
Componentes de desfecho co-primário			
Morte cardiovascular	580 (9,3)	576 (9,2)	1,00 (0,89, 1,13)
MI (fatal ou não-fatal)	336 (5,4)	326 (5,2)	1,03 (0,88, 1,19)
Acidente vascular (fatal ou não-fatal)	331 (5,3)	319 (5,1)	1,03 (0,89, 1,21)
Revascularizações	908 (14,5)	860 (13,7)	1,06 (0,96, 1,16)
Hospitalizações por insuficiência cardíaca	310 (4,9)	343 (5,5)	0,90 (0,77, 1,05)

\* com componentes de: fotocoagulação por laser ou vitrectomia ou cegueira por retinopatia diabética; albuminúria progressiva; duplicação da creatinina sérica ou desenvolvimento da necessidade de transplante renal.

**Tabela 8: Taxa de incidência de diabetes ao final do estudo pelo Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG)\***

Tratamento (N)	Lantus® (6.264)	Tratamento padrão (6.273)
Número de participantes**	737	719
Número de participantes que desenvolveram diabetes (%)	182 (24,7)	224 (31,2)
Odds Ratio (95% CI)	0,72 (0,58 – 0,91)	

\* TOTG ao final do estudo aconteceu após 3-4 semanas da descontinuação de Lantus®.

\*\* Participantes com pré-diabetes (IFG ou IGT) na linha basal, baseado na performance de TOTG.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de tratamento na incidência global de câncer (todos os tipos combinados) ou morte por câncer. O tempo para o

primeiro evento de qualquer tipo de câncer ou um novo câncer durante o estudo foi similar entre os dois grupos com *hazard ratio* de 0,99 (0,88, 1,11) e 0,96 (0,85, 1,09) respectivamente. A participação em ORIGIN por uma média de 6,2 anos demonstrou que o tratamento com Lantus® não altera o risco de eventos cardiovasculares, mortalidade por todas as causas ou câncer, quando comparado com a terapia padrão de redução de glicose. Adicionalmente, controle metabólico foi mantido em baixo nível de glicemia com a diminuição da porcentagem de participantes desenvolvendo diabetes, ao custo de um modesto aumento em hipoglicemia e ganho de peso.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Descrição:** a insulina glargina é um análogo recombinante da insulina humana de longa duração (até 24 horas de ação). BASAGLAR KWIKPEN é produzido por uma tecnologia de ADN (ácido desoxirribonucleico) recombinante utilizando uma cepa de laboratório, não patogênica, de *Escherichia coli* (K12) como organismo de produção. A insulina glargina difere da insulina humana, devido à substituição do aminoácido asparagina na posição A21 pela glicina e ainda pela adição de duas argininas ao C-terminal da cadeia B. Quimicamente, a insulina glargina é 21<sup>A</sup>-Gly-30<sup>B</sup>-a-L-Arg-30<sup>B</sup>b-L-Arg-insulina humana e tem fórmula empírica C<sub>267</sub>H<sub>404</sub>N<sub>72</sub>O<sub>78</sub>S<sub>6</sub> e peso molecular de 6063.

**Mecanismo de ação:** a atividade primária da insulina, incluindo a insulina glargina, é promover a regulação do metabolismo da glicose. A insulina e seus análogos reduzem a glicose sanguínea por estimularem a captação periférica de glicose, especialmente pelos tecidos muscular esquelético e adiposo, e inibindo a produção hepática de glicose. Além disso, a insulina inibe a lipólise no adipócito, inibe a proteólise e aumenta a síntese proteica.

### **Propriedades farmacodinâmicas**

Insulina glargina é um análogo da insulina humana designada para ter uma baixa solubilidade em pH neutro. É completamente solúvel no pH ácido da solução injetável de BASAGLAR KWIKPEN (pH 4). Após a injeção no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, conduzindo à formação de micro-precipitados, dos quais pequenas quantidades de insulina glargina são continuamente liberadas, fornecendo um perfil de concentração/tempo previsível e com prolongada duração da ação sem pico pronunciado.

Insulina glargina é muito semelhante à insulina humana no que diz respeito à cinética da ligação ao receptor da insulina. Portanto, pode ser considerado como mediador do mesmo tipo de efeito via receptor da insulina que faz a insulina humana.

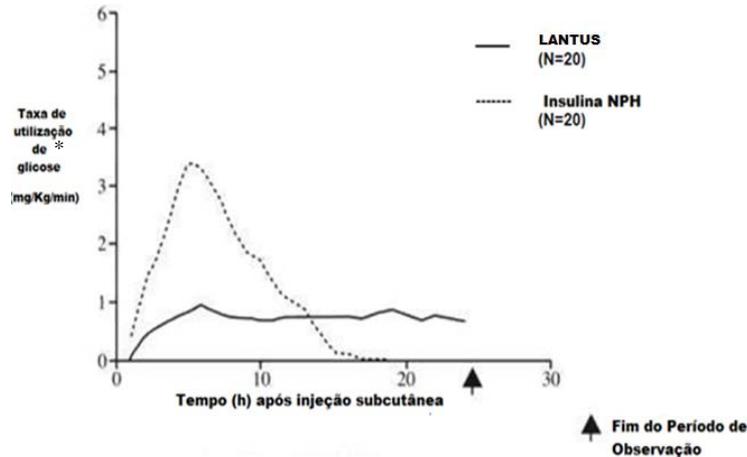
O perfil farmacodinâmico de BASAGLAR KWIKPEN foi determinado após a administração subcutânea de 0,5 UI/Kg em um estudo de *clamp* euglicêmico realizado em 91 indivíduos saudáveis. O tempo médio para o efeito máximo de BASAGLAR KWIKPEN (medido pela taxa máxima de infusão de glicose) foi de aproximadamente 12,0 horas. O perfil farmacodinâmico de BASAGLAR KWIKPEN, após a injeção subcutânea, demonstrou atividade prolongada de redução da glicose durante 24 horas sem pico pronunciado. A área sob a curva média da taxa de infusão de glicose (medida do efeito farmacodinâmico) e a taxa máxima de infusão de glicose foram 1.670 mg/Kg e 2,12 mg/Kg/min, respectivamente.

Um estudo de *clamp* euglicêmico em 20 pacientes com diabetes tipo 1 apresentou um perfil farmacodinâmico semelhante, com a atividade sustentada de redução da glicose ao longo de 24 horas, após uma única dose subcutânea de 0,3 UI/Kg de BASAGLAR KWIKPEN.

Com base nos estudos de farmacologia clínica com Lantus®, BASAGLAR KWIKPEN em administração intravenosa e insulina humana devem ser equipotentes quando administrados nas mesmas doses.

Também com base nos estudos de *clamp* euglicêmico realizados com Lantus®, em voluntários saudáveis ou em pacientes portadores de diabetes tipo 1 (ver Figura 1), é esperado que o início de ação da insulina glargina seja mais lento do que o da insulina humana NPH, com perfil suave e prolongamento da duração de ação sem pico pronunciado.

### **Figura 1: Perfil de atividade em pacientes com diabetes tipo 1**

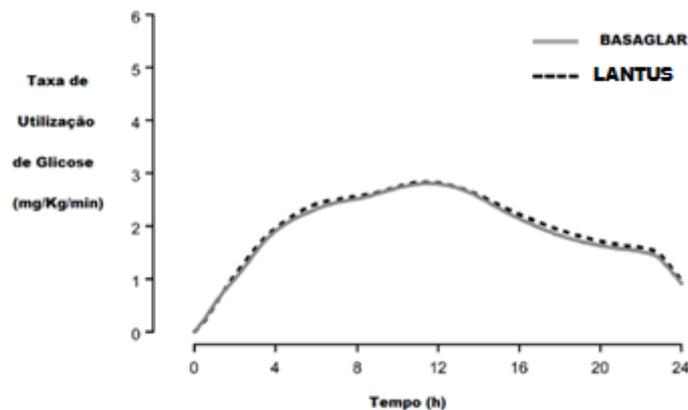


\* Determinado como a quantidade de glicose injetada para manter os níveis de glicose constante no plasma (valores médios por hora).

A maior duração de ação da insulina glargina administrada por via subcutânea está diretamente relacionada com a sua taxa de absorção mais lenta e é o que permite a sua administração uma vez ao dia. O tempo de ação da insulina humana e de seus análogos, tais como insulina glargina, pode variar consideravelmente em indivíduos diferentes ou no mesmo indivíduo. Além disso, assim como acontece com todas as insulinas, o tempo de ação de BASAGLAR KWIKPEN pode ser afetado pela atividade física e outras variáveis.

BASAGLAR KWIKPEN demonstrou perfil farmacodinâmico e resposta farmacodinâmica média ( $R_{max}$  – taxa máxima de infusão e  $G_{tot}$  – total de glicose infundida) semelhantes quando comparados com Lantus®, ambas administradas em uma dose única de 0,5 UI/Kg por via subcutânea em voluntários sadios (ver Figura 2).

**Figura 2: Perfil de atividade em voluntários sadios**



BASAGLAR KWIKPEN demonstrou semelhante duração de ação e resposta farmacodinâmica ( $R_{max}$  e  $G_{tot}$ ) ao ser comparada com Lantus® em pacientes com diabetes tipo 1.

Os sintomas de hipoglicemia ou respostas hormonais contrarreguladoras foram semelhantes após administração intravenosa de Lantus® e insulina humana, em voluntários sadios e pacientes com diabetes tipo 1.

### **Propriedades farmacocinéticas**

**Absorção e biodisponibilidade:** o perfil farmacocinético de BASAGLAR KWIKPEN foi determinado após a administração subcutânea de uma dose única de 0,5 UI/Kg em um estudo de *clamp* euglicêmico realizado em 91 indivíduos saudáveis. As concentrações séricas de insulina

indicaram uma absorção lenta e prolongada e um perfil de concentração/tempo relativamente constante ao longo de 24 horas, sem pico pronunciado.

O tempo médio até atingir a concentração máxima de insulina no soro foi de 12 horas após a injeção. Em média, as concentrações séricas de insulina diminuíram até a concentração basal em aproximadamente 24 horas. A área sob a curva concentração-tempo média observada de insulina sérica do tempo zero até 24 horas e o pico de concentração de insulina no soro foi de 1.720 pmol\*h/L e 103 pmol/L, respectivamente.

Após a injeção subcutânea de Lantus® em voluntários sadios e em pacientes com diabetes, as concentrações séricas de insulina indicaram absorção mais lenta e prolongada e perfil de concentração/tempo relativamente constante ao longo de 24 horas, sem pico pronunciado em comparação à insulina NPH. A concentração sérica de insulina foi, portanto, consistente com o perfil de tempo da atividade farmacodinâmica da insulina glargina.

Após a injeção subcutânea de 0,3 UI/Kg de insulina glargina em pacientes com diabetes tipo 1, o perfil de concentração/tempo demonstrado foi relativamente constante. A duração de ação após a administração subcutânea no abdome, deltoide ou coxa foi semelhante.

O perfil farmacocinético de BASAGLAR KWIKPEN e Lantus® demonstraram ser semelhantes. A biodisponibilidade de BASAGLAR KWIKPEN em relação à Lantus® foi próxima a 1, com Intervalo de Confiança (IC) de 90% da média dos mínimos quadrados da área sob a curva [AUC<sub>(0-24)</sub>] de BASAGLAR KWIKPEN em relação à Lantus®, estando contido dentro da janela de 0,8-1,25 para voluntários sadios após administração de dose única.

**Metabolismo e eliminação:** após a injeção subcutânea de Lantus® em pacientes com diabetes, a insulina glargina é metabolizada na terminação carboxil da cadeia Beta com formação de dois metabólitos ativos M1 (21A-Gly-insulina) e M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina). As atividades *in vitro* de M1 e M2 foram semelhantes à da insulina. O princípio ativo inalterado e estes produtos de degradação também estão presentes na circulação.

Quando administradas por via intravenosa, a meia-vida de eliminação da insulina glargina e da insulina humana foram comparáveis.

A meia-vida aparente de BASAGLAR KWIKPEN é semelhante a de Lantus® após a administração subcutânea.

#### **População especial**

**Idade, raça e sexo:** nos estudos clínicos controlados com pacientes adultos e pediátricos (2 anos de idade e acima), as análises de subgrupos com base na idade, raça e sexo não mostraram diferença na segurança e eficácia entre Lantus® e a insulina NPH.

Em estudos clínicos com BASAGLAR KWIKPEN, análises de subgrupos com base na idade e sexo não indicaram qualquer diferença na segurança e eficácia nos pacientes tratados com insulina glargina comparados com todos os pacientes do estudo.

**Fumantes:** o efeito do tabagismo na farmacocinética/farmacodinâmica da insulina glargina não foi estudado.

**Gravidez:** o efeito da gravidez na farmacocinética/farmacodinâmica da insulina glargina não foi estudado.

**Obesidade:** nos estudos clínicos controlados, que incluíram pacientes com Índice de Massa Corpórea (IMC) de até 49,6 Kg/m<sup>2</sup>, análises de subgrupos com base no IMC não mostraram diferenças na segurança e eficácia entre Lantus® e a insulina NPH.

**Insuficiência renal:** o efeito da insuficiência renal na farmacocinética da insulina glargina não foi estudado. No entanto, alguns estudos com insulina humana demonstraram aumento dos níveis de insulina circulante em pacientes com insuficiência renal. Cuidadoso monitoramento da glicemia e ajuste de dose de insulina, incluindo insulina glargina, podem ser necessários em pacientes com insuficiência renal.

**Insuficiência hepática:** o efeito da insuficiência hepática na farmacocinética da insulina glargina não foi estudado. No entanto, alguns estudos com insulina humana demonstraram aumento dos níveis de insulina circulante em pacientes com insuficiência hepática. Cuidadoso monitoramento da glicemia e ajuste de dose de insulina, incluindo insulina glargina, podem ser necessários em pacientes com insuficiência hepática.

## **CONTRAINDICAÇÕES**

BASAGLAR KWIKPEN é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à insulina glargina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

## **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

A terapia com insulina geralmente requer habilidades apropriadas para o autocontrole do diabetes, incluindo monitorização da glicemia, técnicas de injeção adequadas, medidas para o reconhecimento e controle de aumentos ou reduções nos níveis glicêmicos (hiperglicemia ou hipoglicemia). Adicionalmente, os pacientes devem aprender como lidar com situações especiais como administração de doses de insulina inadvertidamente aumentadas, doses inadequadas ou esquecidas, ingestão inadequada de alimentos ou perda de refeições. O grau de participação do paciente no próprio controle do diabetes é variável e é geralmente determinado pelo médico.

O tratamento com insulina requer constante vigilância para a possibilidade de hiperglicemia e hipoglicemia. Os pacientes e seus familiares devem saber quais passos devem tomar se ocorrer ou houver suspeita de hiperglicemia ou hipoglicemia e devem saber quando informar o médico.

Na ocorrência de controle de glicemia insuficiente ou tendência de ocorrência de episódios hipoglicêmicos ou hiperglicêmicos, outros fatores como, a aderência do paciente ao tratamento prescrito, a escolha do local de injeção e técnicas de manuseio de aparelhagem para injeção e todos os outros fatores relevantes devem ser revistos antes de considerar um ajuste de dose.

Mudanças no regime de insulina (por exemplo, alterações na concentração, fabricante, tipo ou método de administração) podem afetar o controle glicêmico e predispor a hiperglicemia ou hipoglicemia. Qualquer alteração no regime de insulina deve ser feita sob orientação médica e com um aumento na frequência de monitoramento da glicose. Mudanças na dose de insulina ou ajuste na terapia concomitante com antidiabético oral pode ser necessário.

Repetidas injeções de insulina em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada foram relatadas por resultar em hiperglicemia, e uma mudança repentina no local da injeção (para uma área não afetada) foi relatada por resultar em hipoglicemia.

Tal como acontece com todas as preparações insulínicas, o tempo de ação de BASAGLAR KWIKPEN pode variar em diferentes pacientes ou às vezes no mesmo indivíduo dependendo de muitas condições, incluindo o local da injeção, fluxo sanguíneo na região e temperatura corpórea.

### **Hipoglicemia**

O tempo para a ocorrência da hipoglicemia depende do perfil de ação das insulinas usadas e pode, portanto, alterar quando o tratamento é substituído.

Assim como com todas as insulinas, deve ser exercido cuidado particular e a monitoração intensificada da glicemia é aconselhável, em pacientes nos quais sequelas de episódios hipoglicêmicos podem ser de particular relevância clínica. Por exemplo, podem ser pacientes com estenoses significativas das artérias coronárias ou das veias sanguíneas que suprem o cérebro (risco de complicações cardíacas ou cerebrais da hipoglicemia), bem como pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente quando não tratados com fotocoagulação (risco de cegueira transitória após hipoglicemia).

Em um estudo clínico, sintomas de hipoglicemia ou respostas hormonais contrarregulatórias foram similares após administração intravenosa de insulina glargina e insulina humana tanto em voluntários saudáveis quanto em pacientes com diabetes tipo 1. Contudo, sob certas circunstâncias, assim como com todas as insulinas, os sintomas iniciais que indicam o início da hipoglicemia ("sintomas de aviso") podem se alterar, ser menos pronunciados ou ausentes, por exemplo, nas seguintes situações: controle glicêmico acentuadamente melhor, hipoglicemia de desenvolvimento gradual, idade avançada, na presença de neuropatia autonômica, em pacientes com história longa de diabetes, em pacientes com doenças psiquiátricas ou que estejam sob uso concomitante de outros medicamentos (ver **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Nestas circunstâncias, a hipoglicemia severa (ou mesmo a perda de consciência) pode desenvolver-se sem que o paciente perceba.

O efeito prolongado da insulina glargina subcutânea, pode atrasar a recuperação de hipoglicemia. Se valores normais ou diminuídos de hemoglobina glicosilada forem notados, a possibilidade de episódios de hipoglicemia periódicos ou desconhecidos (especialmente noturnos) devem ser considerados.

A aderência do paciente com a dose prescrita e restrições na dieta, o procedimento correto para a administração da insulina e o reconhecimento dos sintomas da hipoglicemia são essenciais na redução do risco de hipoglicemia.

A presença de fatores que aumentam a susceptibilidade à hipoglicemia requer monitoração particularmente cuidadosa e pode necessitar ajuste da dose. Estes incluem:

- alteração da área da injeção;
- aumento na sensibilidade à insulina (por exemplo: remoção dos fatores de stress);
- atividade física aumentada ou prolongada ou falta de hábito no exercício físico;
- doenças intercorrentes (por exemplo: vômito ou diarreia);
- ingestão inadequada de alimentos;
- consumo de álcool;
- certos distúrbios endócrinos não compensados;
- uso concomitante de outros medicamentos (ver **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Hipoglicemia pode ser corrigida geralmente pela ingestão imediata de carboidrato. Pelo fato da ação corretiva inicial ter que ser tomada imediatamente, os pacientes devem transportar consigo pelo menos 20 g de carboidrato durante todo o tempo, bem como alguma informação que os identifique como diabéticos.

Tal como acontece com todas as insulinas, deve-se ter cuidado com pacientes com hipoglicemia assintomática e em pacientes com predisposição à hipoglicemia (por exemplo: população pediátrica e pacientes em jejum ou com ingestão alimentar irregular). A capacidade do paciente de concentração e reação pode ser prejudicada como resultado da hipoglicemia. Isso pode representar um risco em situações que estas habilidades são especialmente importantes, como dirigir e operar outras máquinas.

#### **Doenças intercorrentes**

O médico deve ser informado caso ocorram doenças intercorrentes, uma vez que a situação necessita da intensificação da monitoração metabólica. Em muitos casos, testes de urina para cetonas são indicados e frequentemente é necessário ajuste de dose da insulina. A necessidade de insulina é frequentemente aumentada. Em pacientes com diabetes tipo 1, o suprimento de carboidrato deve ser mantido mesmo se os pacientes forem capazes de comer ou beber apenas um pouco ou nenhum alimento, ou estiverem vomitando, etc; em pacientes com diabetes do tipo 1 a insulina não deve nunca ser omitida completamente.

#### **Precauções ao viajar**

Antes de viajar, o paciente deve ser informado sobre:

- a disponibilidade da insulina no local de destino;
- o suprimento de insulina, seringas, etc;
- a correta armazenagem da insulina durante a viagem;
- o ajuste das refeições e a administração de insulina durante a viagem;
- a possibilidade da alteração dos efeitos em diferentes tipos de zonas climáticas;
- a possibilidade de novos riscos à saúde nas cidades que serão visitadas.

#### **Erros de medicação**

Foram relatados erros de medicação nos quais outras insulinas, em particular as insulinas de curta ação, foram acidentalmente administradas no lugar de BASAGLAR KWIKPEN. O rótulo da insulina sempre deve ser verificado antes de cada injeção para evitar erros de medicação entre BASAGLAR KWIKPEN e outras insulinas.

#### **Uso de tiazolidinedionas (TZDs) em combinação com insulina**

O uso de TZDs em combinação com insulina está associado com o aumento do risco de edema e insuficiência cardíaca, especialmente em pacientes com doença cardíaca subjacente.

#### **Hipersensibilidade e reação alérgica**

Alergia generalizada, grave, com risco à vida, incluindo anafilaxia, pode ocorrer com a utilização de insulina, incluindo BASAGLAR KWIKPEN. Se ocorrer reação de hipersensibilidade, descontinuar BASAGLAR KWIKPEN, tratar com terapia padrão e monitorar até que os sinais e sintomas se resolvam.

#### **Hipocalemia**

Todas as insulinas, incluindo BASAGLAR KWIKPEN, causam mudança no potássio do espaço extracelular para intracelular, possivelmente levando a hipocalemia. Hipocalemia não tratada

pode causar paralisia respiratória, arritmia ventricular e morte. Monitorar os níveis de potássio em pacientes com risco de hipocalemia se indicado (por exemplo, pacientes em uso de medicamentos para baixar o potássio, pacientes que tomam medicamentos sensíveis para concentração plasmática de potássio).

#### **Insuficiência renal**

Em pacientes com insuficiência renal, as necessidades de insulina podem ser menores devido ao metabolismo de insulina reduzido. Em idosos, a deterioração progressiva da função renal pode levar a uma redução estável das necessidades de insulina.

#### **Insuficiência hepática**

Em pacientes com insuficiência hepática severa, as necessidades de insulina podem ser menores devido à capacidade reduzida para gliconeogênese e ao metabolismo de insulina reduzido.

#### **Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade**

Dados não clínicos revelaram não haver especial risco para os seres humanos, com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico ou toxicidade reprodutiva.

#### **Uso durante a gravidez (Categoria C) e amamentação**

Não há nenhum estudo clínico controlado com o uso de insulina glargina em mulheres grávidas. Um amplo número (mais de 1.000 resultados de gravidez retrospectiva e prospectiva) de gestantes expostas ao produto, determinado por dados de Farmacovigilância no pós-comercialização, indicam que não há efeitos adversos específicos da insulina glargina em gestantes ou na saúde de fetos ou recém-nascidos. Além disso, uma meta-análise de oito estudos clínicos observacionais incluindo 331 mulheres utilizando insulina glargina e 371 mulheres utilizando insulina NPH foi realizada para avaliar a segurança da insulina glargina e da insulina NPH em diabetes gestacional e preexistente. Não foram observadas diferenças com relação à segurança materna ou neonatal entre a insulina glargina e a insulina NPH durante a gravidez.

Estudos em animais, com doses de até 6-40 vezes a dose humana, não indicam efeitos prejudiciais diretos na gravidez.

Mulheres com diabetes preexistente ou gestacional devem manter um bom controle metabólico durante a gravidez para prevenir resultados adversos associados com a hiperglicemia. Insulina glargina pode ser utilizada durante a gravidez, se clinicamente necessária.

Nos três primeiros meses, as necessidades de insulina podem diminuir e geralmente aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. Imediatamente após o parto, as necessidades de insulina diminuem rapidamente (aumento do risco de hipoglicemia). Portanto, monitoração cuidadosa da glicemia é essencial para pacientes.

É desconhecido se a insulina glargina é excretada no leite humano. Não se espera efeitos metabólicos com a ingestão de insulina glargina pelo recém-nascido lactente, uma vez que a insulina glargina, como um peptídeo, é digerida em aminoácidos no trato gastrointestinal humano. Ajustes das doses de insulina e dieta podem ser necessários em mulheres que estão amamentando.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

#### **Crianças**

Insulina glargina pode ser administrada em crianças com 2 anos de idade ou mais. Ainda não foi estudada a administração em crianças abaixo de 2 anos de idade. Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes com idade abaixo de 2 anos.

O perfil de segurança para pacientes menores de 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.

#### **Pacientes geriátricos**

Recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadores para se evitar as reações hipoglicêmicas.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Como resultado de hipoglicemia, hiperglicemia ou visão prejudicada (ver **REAÇÕES ADVERSAS**), a habilidade de concentração e reação pode ser afetada, possivelmente constituindo risco em situações onde estas habilidades são de particular importância.

Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar hipoglicemia enquanto dirigem. Isso é particularmente importante naqueles que reduziram ou que não conhecem os

"sintomas de aviso" de hipoglicemia ou que têm episódios frequentes de hipoglicemia. A prudência no dirigir deve ser considerada nessas circunstâncias.

**Este medicamento pode causar doping.**

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Várias substâncias afetam o metabolismo da glicose e podem requerer ajuste da dose de insulina. A seguir, estão exemplos de medicamentos que podem aumentar o efeito de redução da glicemia das insulinas, incluindo BASAGLAR KWIKPEN e, portanto, aumentar a susceptibilidade à hipoglicemia: antidiabéticos orais, pramlintide, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), disopiramida, fibratos, fluoxetina, inibidores da monoaminoxidase, propoxifeno, pentoxifilina, salicilatos, análogos de somatostatina e antibióticos sulfonamidas.

A seguir, estão exemplos de medicamentos que podem diminuir o efeito de redução da glicemia das insulinas, incluindo BASAGLAR KWIKPEN: corticoides, niacina, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpaticomiméticos (por exemplo: epinefrina, salbutamol e terbutalina), glucagon, isoniazida, derivados das fenotiazinas, somatropina, hormônios da tireoide, estrógenos, progestágenos, inibidores da protease e medicações antipsicóticas atípicas (por exemplo: olanzapina e clozapina).

Os beta-bloqueadores, clonidina, sais de lítio e álcool podem tanto potencializar quanto diminuir o efeito de redução da glicemia pela insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, que pode algumas vezes ser seguida por hiperglicemia.

Os sinais de hipoglicemia podem ser reduzidos ou ficar ausentes em pacientes que utilizam medicamentos simpaticolíticos como, por exemplo, beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina.

O consumo de bebidas alcoólicas pode causar hipoglicemia em usuários de insulina.

Nenhum estudo foi conduzido para investigar a possível interação entre BASAGLAR KWIKPEN e plantas medicinais, nicotina, exames laboratoriais e não laboratoriais.

### **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**Produto fechado:** Deve-se armazenar BASAGLAR KWIKPEN em um refrigerador (2 a 8°C), mas não no congelador. Nestas condições, o prazo de validade é de 24 meses. Não congelar. Não usar BASAGLAR KWIKPEN se tiver sido congelado.

**Produto em uso:** BASAGLAR KWIKPEN em uso deve ser mantido em lugar o mais fresco possível (abaixo de 30°C), longe do calor e da luz direta. Não refrigerar.

Após um período de **28 dias**, BASAGLAR KWIKPEN deve ser descartado, **mesmo se este ainda contiver produto.**

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após aberto, válido por 28 dias.**

#### **Aspecto físico**

BASAGLAR KWIKPEN está disponível como uma caneta pré-preenchida com solução estéril, límpida, incolor e sem partículas visíveis para injeção.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **POSOLOGIA E MODO DE USAR**

#### **Modo de usar**

BASAGLAR KWIKPEN é administrado por injeção tecidual subcutânea. Não deve ser administrado intravenosamente. Dentro de uma determinada área de injeção (abdome, coxa ou deltoide), deve ser escolhido um diferente local para cada injeção. A absorção de insulina glargina não é diferente entre as áreas de injeção subcutânea do abdome, coxa ou deltoide. Os locais de injeção devem ser alternados para que o mesmo local não seja utilizado mais do que uma vez por mês, de modo a reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada. Não injetar em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada. Assim como para todas as insulinas, a

taxa de absorção e conseqüentemente o início e duração da ação podem ser afetados por exercício e outras variáveis.

A prolongada duração de ação da insulina glargina é dependente da injeção no espaço subcutâneo. A administração intravenosa da dose subcutânea usual pode resultar em hipoglicemia severa.

Inspecionar a caneta antes do uso. Somente utilizar se a solução estiver límpida, incolor, sem a presença de partículas visíveis e se estiver com o aspecto de água.

O rótulo da insulina deve ser sempre verificado antes de cada injeção para evitar erros (trocas) de medicação entre BASAGLAR KWIKPEN e outras insulinas.

**BASAGLAR KWIKPEN não deve ser misturado ou diluído com qualquer outra insulina, pois existe risco de alterar o perfil de tempo/ação de BASAGLAR KWIKPEN ou causar a sua precipitação.**

Recomenda-se anotar a data do primeiro uso da caneta.

BASAGLAR KWIKPEN libera insulina em quantidades de 1 UI até uma dose única máxima de 80 UI.

Não compartilhe dispositivos de insulina descartáveis ou reutilizáveis ou agulhas entre pacientes, pois isso acarreta risco de transmissão de agentes patogênicos pelo sangue. Para prevenir a possível transmissão de doenças, cada caneta deve ser usada por um único paciente, mesmo se a agulha for alterada. As canetas BASAGLAR KWIKPEN vazias não devem ser reutilizadas, devendo ser adequadamente descartados.

**Para maiores informações sobre como utilizar a caneta aplicadora descartável, ler e seguir atentamente as recomendações descritas nas INSTRUÇÕES DE USO que acompanha o produto.**

### **Posologia**

Insulina glargina é uma nova insulina humana recombinante análoga, equipotente à insulina humana.

Devido ao perfil de redução de glicose sem pico com duração de ação prolongada de BASAGLAR KWIKPEN, a dose é administrada por via subcutânea uma vez ao dia. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, entretanto, no mesmo horário todos os dias. Os níveis desejados de glicemia, bem como as doses e intervalos das medicações antidiabéticas devem ser determinadas e ajustadas individualmente.

Os ajustes na dose podem também ser necessários, por exemplo, se houver alterações de peso, estilo de vida, planejamento da dose de insulina dos pacientes, ou outras circunstâncias que possam promover aumento na susceptibilidade à hipoglicemia ou hiperglicemia (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Qualquer alteração de dose deve ser feita somente sob supervisão médica.

Em regimes de injeção basal em *bolus*, geralmente 40-60% da dose diária é administrada como insulina glargina para cobrir os requerimentos de insulina basal. Num estudo clínico com pacientes diabéticos tipo 2, sob tratamento com antidiabético oral, foi iniciada terapia com dose de 10 UI de insulina glargina, uma vez ao dia, e subseqüentemente o tratamento foi ajustado individualmente.

BASAGLAR KWIKPEN não é a insulina de escolha para o tratamento de cetoacidose diabética. Insulina intravenosa de curta duração deve ser o tratamento preferido.

Se a conversão for de Lantus® para BASAGLAR KWIKPEN, a dose inicial pode ser na base de uma unidade para uma unidade, ou seja, manter a dose usada anteriormente de Lantus®.

Quando ocorrer a alteração de um tratamento com insulina intermediária ou uma insulina de longa-duração para um tratamento com BASAGLAR KWIKPEN, pode ser necessário ajuste na quantidade e intervalo da insulina de curta duração ou da insulina análoga de ação rápida ou da dose de qualquer antidiabético oral.

Para reduzir o risco de hipoglicemia, quando os pacientes são transferidos de insulina glargina 300 UI/mL uma vez ao dia, para BASAGLAR KWIKPEN 100 UI/mL uma vez ao dia, a dose inicial recomendada de BASAGLAR KWIKPEN 100 UI/mL é de 80% da dose de insulina glargina 300 UI/mL que será descontinuada.

Nos estudos clínicos realizados quando os pacientes foram transferidos de insulina NPH uma vez ao dia ou insulina ultralenta para BASAGLAR KWIKPEN administrado uma vez ao dia, a dose

inicial utilizada foi geralmente inalterada (por exemplo: quantidade de unidades, UI, de BASAGLAR KWIKPEN por dia foi igual às UI de insulina NPH). Para aqueles que foram transferidos de insulina NPH duas vezes ao dia para BASAGLAR KWIKPEN uma vez ao dia, a dose inicial (UI) foi geralmente reduzida em aproximadamente 20% (comparada com a dose total diária em UI de insulina NPH) e então ajustada com base na resposta do paciente, de forma a reduzir o risco de hipoglicemia.

Um programa de monitorização metabólica cuidadosa, sob supervisão médica, é recomendado durante a transferência, e nas semanas iniciais subsequentes. Assim como com todas as insulinas análogas, isso é particularmente verdadeiro para pacientes que, devido aos anticorpos à insulina humana, necessitam de altas doses de insulina e podem apresentar uma resposta acentuadamente melhor com insulina glargina.

Um controle metabólico melhor pode resultar em aumento da sensibilidade à insulina (necessidades reduzidas de insulina) podendo ser necessário posterior ajuste das doses de BASAGLAR KWIKPEN e outras insulinas ou antidiabéticos orais.

A monitorização da glicemia é recomendada para todos os pacientes com diabetes.

**População pediátrica:** assim como nos pacientes adultos, a dose de BASAGLAR KWIKPEN dos pacientes pediátricos deve ser individualizada pelo médico baseada nas necessidades metabólicas e na monitorização frequente dos níveis de glicose. O perfil de segurança para pacientes  $\leq 18$  anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos. Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes com idade abaixo de 2 anos.

**Idosos ( $\geq 60$  anos):** recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadores para se evitar as reações hipoglicêmicas. Pode ser difícil reconhecer a hipoglicemia em idosos.

**Insuficiência renal:** em pacientes com insuficiência renal, as necessidades de insulina podem estar diminuídas, devido ao metabolismo reduzido da insulina.

**Insuficiência hepática:** em pacientes com insuficiência hepática, as necessidades de insulina podem estar diminuídas, devido à capacidade reduzida da gliconeogênese e o metabolismo reduzido da insulina.

#### **Conduta necessária caso haja esquecimento de administração**

Caso tenha sido esquecida a administração de uma dose de BASAGLAR KWIKPEN ou caso tenha sido administrada uma dose muito baixa de BASAGLAR KWIKPEN o nível glicêmico pode se elevar demasiadamente. Checar o nível glicêmico frequentemente.

## **REAÇÕES ADVERSAS**

### **Dados de Lantus®**

#### **Hipoglicemia**

Pode ocorrer hipoglicemia (em geral a reação adversa mais frequente da terapia com insulina), caso a dose de insulina seja muito alta em relação às necessidades de insulina. Assim como com todas as insulinas, ataques hipoglicêmicos severos, especialmente se recorrentes, podem levar a distúrbios neurológicos. Episódios hipoglicêmicos severos ou prolongados podem ser de risco à vida. Em muitos pacientes, os sinais e sintomas de neuroglicopenia são precedidos por sinais de contrarregulação adrenérgica. Geralmente, quanto mais rápido e maior o declínio na glicemia, mais acentuados são os fenômenos de contrarregulação e os seus sintomas.

#### **Visão**

Uma alteração acentuada nos níveis glicêmicos pode causar distúrbios visuais temporários, devido à alteração temporária na turgidez e índice de refração das lentes. O controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão de retinopatia diabética. Contudo, como com todos os tratamentos com insulina, a terapia intensificada com insulina com melhora repentina nos níveis de glicemia pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética. Em pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente se não forem tratados com fotocoagulação, episódios hipoglicêmicos severos podem causar perda transitória da visão (ver **RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

#### **Lipodistrofia**

Assim como com todas as terapias com insulina, pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção e retardo da absorção da insulina. Em estudos clínicos, em tratamentos que incluam insulina

glargina, foi observada lipohipertrofia em 1 a 2% dos pacientes, enquanto que lipoatrofia era incomum. A rotação contínua do local de injeção dentro de determinada área pode ajudar a reduzir ou evitar essas reações.

#### **Local da injeção e reações alérgicas**

Em estudos clínicos usando tratamentos que incluíam insulina glargina, reações no local das injeções foram observadas em 3 a 4% dos pacientes. Assim como com qualquer terapia com insulina, tais reações incluem rubor, dor, coceira, urticária, inchaço e inflamação. A maioria das pequenas reações geralmente é resolvida em poucos dias ou poucas semanas.

Reações alérgicas do tipo imediata são raras. Tais reações à insulina (incluindo insulina glargina) ou aos excipientes podem, por exemplo, ser associadas com reações cutâneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensão e choque, podendo ser de risco à vida.

#### **Outras reações**

A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos. Em estudos clínicos, os anticorpos que têm reação cruzada com insulina humana e insulina glargina foram observados tanto nos grupos de tratamento com NPH quanto nos grupos com insulina glargina, com incidências similares. Em casos raros, a presença de tais anticorpos pode necessitar ajuste de dose da insulina para corrigir a tendência à hiperglicemia ou hipoglicemia. Raramente, a insulina pode causar retenção de sódio e edema, particularmente após melhora significativa do controle metabólico em associação com a terapia intensificada por insulina.

Foram relatados erros de medicação nos quais outras insulinas, particularmente insulinas de ação curta, foram administradas acidentalmente ao invés de insulina glargina.

#### **População pediátrica**

Em geral, o perfil de segurança para pacientes  $\leq 18$  anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.

As reações adversas reportadas no pós-comercialização incluem relativamente com maior frequência em crianças e adolescentes ( $\leq 18$  anos) que nos adultos: reações no local da injeção e reações na pele [*rash* (erupção cutânea), urticária].

#### **Dados de estudos clínicos (BASAGLAR KWIKPEN)**

Em estudos clínicos de fase 3, comparando BASAGLAR KWIKPEN e Lantus® foi observado que a frequência e severidade das reações adversas e reações adversas graves foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento.

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de severidade.

**Tabela 9: Frequência de reações adversas com Lantus®**

MedDRA	Muito comum (>1/10)	Comum (>1/100 e $\leq 1/10$ )	Incomum (>1/1.000 e $\leq 1/100$ )	Raro (>1/10.000 e $\leq 1/1.000$ )	Muito raro ( $\leq 1/10.000$ )
<b>Transtornos do sistema imunológico</b>					
Reações alérgicas				X	
<b>Transtornos metabólicos e nutricionais</b>					
Hipoglicemia	X				
<b>Transtornos do sistema nervoso</b>					
Disgeusia					X
<b>Transtornos oculares</b>					
Deficiência visual, retinopatia				X	
<b>Transtornos do tecido subcutâneo e da pele</b>					
Lipohipertrofia		X			
Lipoatrofia			X		
<b>Transtornos dos tecidos conectivos e musculoesquelético</b>					
Mialgia					X
<b>Transtornos gerais e condições no local de aplicação</b>					
Reação no local da injeção		X			
Edema				X	

As seguintes reações adversas provenientes de estudos clínicos comparando BASAGLAR KWIKPEN e Lantus® em 535 pacientes (grupo de BASAGLAR KWIKPEN: 268; grupo com Lantus®: 267) com *Diabetes mellitus* tipo 1 e em 756 pacientes (grupo de BASAGLAR KWIKPEN: 376; grupo com Lantus®: 380) com *Diabetes mellitus* tipo 2, estão listados nas Tabelas 10 e 11, conforme MedDRA (termos preferidos por grupos sistemáticos).

**Tabela 10: Frequência das reações adversas de BASAGLAR KWIKPEN e Lantus® nos estudos clínicos com pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 1**

Número de pacientes MedDRA	BASAGLAR KWIKPEN (N=268)		Lantus® (N=267)	
	Comum (>1/100 e ≤1/10)	Incomum (>1/1.000 e ≤1/100)	Comum (>1/100 e ≤1/10)	Incomum (>1/1.000 e ≤1/100)
<b>Transtornos do sistema imunológico</b>				
Reações alérgicas <sup>(1)</sup>	X		X	
<b>Transtornos metabólicos e nutricionais</b>				
Hipoglicemia <sup>(2)</sup>	X		X	
<b>Transtornos oculares</b>				
Retinopatia		X		X
<b>Transtornos do tecido subcutâneo e da pele</b>				
Lipohipertrofia <sup>(3)</sup>		X		
<b>Transtornos dos tecidos conectivos e musculoesquelético</b>				
Mialgia				X
<b>Transtornos gerais e condições no local de aplicação</b>				
Reação no local da injeção <sup>(1)</sup>	X		X	
Edema periférico		X		X

<sup>1</sup> Baseado em tópico especial de avaliações de reações cutâneas e para reações alérgicas generalizadas.

<sup>2</sup> O evento adverso hipoglicemia apresentado na tabela inclui somente os eventos de hipoglicemia grave (relatos de eventos adversos graves).

<sup>3</sup> Nos pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 1 houve um evento adverso de lipodistrofia em cada braço do tratamento. O relatório não explicitou especificamente lipohipertrofia e lipoatrofia, portanto estes eventos adversos não estão incluídos na tabela.

**Tabela 11: Frequência das reações adversas de BASAGLAR KWIKPEN e Lantus® nos estudos clínicos com pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 2**

Número de pacientes MedDRA	BASAGLAR KWIKPEN (N=376)		Lantus® (N=380)	
	Comum (>1/100 e ≤1/10)	Incomum (>1/1.000 e ≤1/100)	Comum (>1/100 e ≤1/10)	Incomum (>1/1.000 e ≤1/100)
<b>Transtornos do sistema imunológico</b>				
Reações alérgicas <sup>(1)</sup>	X		X	
<b>Transtornos metabólicos e nutricionais</b>				
Hipoglicemia <sup>(2)</sup>		X		X
<b>Transtornos do sistema nervoso</b>				
Disgeusia		X		
<b>Transtornos oculares</b>				
Deficiência visual				X
Retinopatia		X		X
<b>Transtornos do tecido subcutâneo e da pele</b>				
Lipohipertrofia <sup>(3)</sup>				X
<b>Transtornos dos tecidos conectivos e musculoesquelético</b>				
Mialgia		X		X

<b>Transtornos gerais e condições no local de aplicação</b>				
Reação no local da injeção <sup>(1)</sup>	X		X	
Edema		X		X
Edema periférico	X		X	

<sup>1</sup> Baseado em tópico especial de avaliações de reações cutâneas e para reações alérgicas generalizadas.

<sup>2</sup> O evento adverso hipoglicemia apresentado na tabela inclui somente os eventos de hipoglicemia grave (relatos de eventos adversos graves).

<sup>3</sup> Nos pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 1 houve um evento adverso de lipodistrofia em cada braço do tratamento. O relatório não explicitou especificamente lipohipertrofia e lipoatrofia, portanto estes eventos adversos não estão incluídos na tabela.

**Reações alérgicas:** em estudos clínicos comparando BASAGLAR KWIKPEN com Lantus® em pacientes adultos com *Diabetes mellitus* tipo 1 ou tipo 2, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento na ocorrência de reações alérgicas locais ou sistêmicas.

**Produção de anticorpos:** em estudos clínicos de fase 3 comparando BASAGLAR KWIKPEN e Lantus®, níveis semelhantes de produção de anticorpos foram observados entre os dois grupos de tratamento. O nível de produção de anticorpos não parece estar correlacionado com alteração na HbA<sub>1c</sub>, dose de insulina ou a incidência e taxa de hipoglicemia.

**Dados espontâneos:**

Lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada ocorreram no local da injeção. Repetidas injeções de insulina em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada foram relatadas por resultar em hiperglicemia; e uma mudança repentina para um local de injeção não afetado foi relatada por resultar em hipoglicemia (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

**SUPERDOSE**

**Sintomas:** a superdose de insulina pode ocasionar hipoglicemias graves, prolongadas e com risco de vida.

**Tratamento:** os episódios leves de hipoglicemia geralmente podem ser tratados com a ingestão oral de carboidratos. Podem ser necessários ajustes na dose do medicamento, na dieta alimentar ou nos exercícios físicos.

Episódios mais graves com coma, convulsões ou dano neurológico podem ser tratados com glucagon via intramuscular/subcutânea ou com glicose concentrada via intravenosa. Pode ser necessária uma ingestão contínua de carboidratos e observação, uma vez que a hipoglicemia pode recorrer após uma aparente recuperação clínica.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

Registro MS – 1.1260.0194

Farm. Resp.: Márcia A. Preda – CRF-SP nº 19189

**Fabricado por:**

Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França

**Embalado por:**

Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA

ou

Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França

**Ou**

**Fabricado por:**

Eli Lilly Italia S.p.A. – Sesto Fiorentino – Itália

**Embalado por:**

Lilly France S.A.S. – Fegersheim – França

**Importado por:**

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

Lilly SAC 0800 701 0444

sac\_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br

Venda sob prescrição médica.



### Histórico de Mudança de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/02/2018	0125177/18-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	31/07/2014 e 16/05/2016	0622913/14-1 e 1764923/16-4	Registro de Produto Biológico Novo	19/06/2017	INCLUSÃO INICIAL DE TEXTO DE BULA	VPS	Embalagem com 5 canetas injetoras descartáveis, cada qual acoplada a um refil individual. A caneta de BASAGLAR KWIKPEN pode dispensar até 80 unidades.
21/12/2018	1203119/18-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2018	1203119/18-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2018	APRESENTAÇÕES CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Embalagem com 5 canetas injetoras descartáveis, cada qual acoplada a um refil individual. A caneta de BASAGLAR KWIKPEN pode dispensar até 80 unidades.
30/01/2020	0304150/20-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2020	0304150/20-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2020	DIZERES LEGAIS	VPS	Embalagem com 5 canetas injetoras descartáveis, cada qual acoplada a um refil individual. A caneta de BASAGLAR

									KWIKPEN pode dispensar até 80 unidades.
25/05/2020	1644243/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2019	0196232/19-9	Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	23/03/2020	APRESENTAÇÕES DIZERES LEGAIS	VPS	Embalagem com 5 canetas injetoras descartáveis, cada qual acoplada a um refil individual. A caneta de BASAGLAR KWIKPEN pode dispensar até 80 unidades.
01/10/2020	3366413/20-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/10/2020	3366413/20-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/10/2020	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 5 canetas injetoras descartáveis, cada qual acoplada a um refil individual. A caneta de BASAGLAR KWIKPEN pode dispensar até 80 unidades.
26/01/2021	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/01/2021	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/01/2021	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 5 canetas injetoras descartáveis, cada qual acoplada a um refil individual. A caneta de BASAGLAR KWIKPEN pode

