

Insulina glargina

Principio activo	Insulina glargina
Nome comercial presentación/PVP	
Lantus® optiset 100 UI/ml 5 plumas prec 3 ml	83,77 €
Lantus® 100 UI/ml 5 cart 3 ml.....	83,77 €
Lantus® 100 UI/ml 1 vial 10 ml	55,85 €
Grupo terapéutico ATC	A10AE. Insulina e análogos de acción prolongada
Laboratorios fabricantes	Laboratorios Aventis Pharma
Data comercialización	Decembro 2003
Condicions dispensación	Receta médica. Achega reducida

Avaliación	Modesta Mellora Terapéutica
Data avaliación	Setembro 2004

1 DESCRICIÓN

A insulina *glargina* é un análogo da insulina humana, sintetizado mediante a aplicación da tecnoloxía ADN recombinante en *Escherichia coli* non patóxeno (cepa K12).

A insulina *glargina* caracterízase pola adición de dúas moléculas de arxinina no extremo C terminal da cadea B e pola substitución dunha molécula de glicina por unha de asparaxina na posición A21. Con este cambio estrutural obtense unha molécula de insulina que

é soluble en medio ácido pero relativamente insoluble nun entorno con pH neutro, coma é o tecido subcutáneo, formándose microprecipitados das moléculas de insulina, que se absorben lentamente, cando se inxecta por esta vía. Esta secuencia de cambios é predicable e proporciona unhas concentracións relativamente constantes de insulina plasmática e sen picos trala súa administración durante un período de 24 horas.

A duración máis prolongada da acción hipoglicémica da insulina *glargina* está directamente relacionada coa súa menor taxa de absorción, permitindo desde xeito a súa administración unha vez ao día, alcanzándose os niveis de estado estacionario nun período de 2 a 4 días despois da primeira dose.

2 INDICACIÓNS AUTORIZADAS

- Diabetes mellitus en adultos, adolescentes e nenos maiores de 6 anos, cando sexa necesario tratamento con insulina.

3 POSOLOXÍA E FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Insulina *glargina* adminístrase unha vez ao día por vía subcutánea, sempre á mesma hora.
- En pacientes con diabetes tipo 2, a insulina *glargina* pódese administrar xunto con anti-diabéticos orais.
- A dose de insulina *glargina* calcúlase de xeito individual en función do tratamento previo con outras insulinas, no caso de existir, e das cifras de glicemia.

Cambio de outras insulinas a insulina *glargina*:

- No caso de que a insulina intermedia ou de acción prolongada se administre **1 vez ao día**, a dose de insulina *glargina* será a mesma que a dose de insulina intermedia ou de acción prolongada.

- No caso de que a insulina intermedia ou de acción prolongada se administre **dúas veces ao día**, a dose de insulina *glargina* deberá ser entre un 20 e un 30% menor nas primeiras semanas tras realizar o cambio, para así minimizar o risco de hipoglicemia nocturna e matutina. Posteriormente axustárase a dose de insulina mediante o control da glicemia.

4 DATOS DE EFICACIA NOS ENSAIOS CLÍNICOS REALIZADOS

Diabetes tipo 1 e 2: Insulinoterapia.

A eficacia da insulina *glargina* no tratamento da diabetes tipo 1 e tipo 2 foi estudada en 10 ensaios clínicos, 5 deles de curta duración (4 semanas) e outros 5 de longo prazo (16 a 52 semanas). Os ensaios foron multicéntricos, aleatorizados, abertos e controlados con insulina NPH.

Diabetes tipo 1					
TIPO DE ENSAIO	Nº DE ENSAIOS	DURACIÓN	PACIENTES INSULINA GLARGINA	PACIENTES INSULINA NPH	TOTAL
Curto prazo	2	4 semanas	391	198	589
Longo prazo	3	1 de 16 semanas 2 de 28 semanas	866	872	1.738

Diabetes tipo 2: insulinas en monoterapia					
TIPO DE ENSAIO	Nº DE ENSAIOS	DURACIÓN	PACIENTES INSULINA GLARGINA	PACIENTES INSULINA NPH	TOTAL
Curto prazo	3	4 semanas	301	174	475
Longo prazo	2	1 de 28 semanas 1 de 52 semanas	548	540	1.088

Nos estudos a curto prazo, a variable principal foi o control da glicemia plasmática basal e a análise dos resultados foi por intención de tratar. As variables secundarias incluían, entre outros, os episodios hipoglicémicos (sintomáticos e nocturnos), insulina sérica basal, niveis nocturnos glicémicos, HbA_{1c} e fructosamina.

Nos estudos a longo prazo, a variable principal foi a evolución da HbA_{1c} e a análise dos resultados foi por intención de tratar. As variables secundarias incluían, entre outros, os episodios hipoglicémicos (sintomáticos e nocturnos), glicemia plasmática basal, insulina sérica basal, péptido C basal e niveis nocturnos glicémicos.

En pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2, insulina *glargina* e insulina NPH obtiveron resul-

tados similares no control da glicemia e da HbA_{1c}.

Nos estudos clínicos realizados a longo prazo, a incidencia de hipoglicemias nocturnas foi menor nos pacientes tratados con insulina *glargina* que con insulina NPH (ver punto 5. Datos de seguridade)

Diabetes tipo 2: combinación insulinas + antidiabéticos orais

Nun ensaio clínico multicéntrico, aleatorizado, aberto e controlado, de 24 semanas de duración e realizado con 695 pacientes diabéticos tipo 2 que previamente estaban a tratamento con antidiabéticos orais (sulfonilurea en monoterapia ou en combinación con metformina ou acarbosa) e con niveis de HbA_{1c} entre 7,5-10,5% e glicemias supe-

riores a 120 mg/dl, comparouse, cunha distribución 1:1:1, a eficacia no control metabólico e a seguridade de glimepiride 3 mg/día+insulina *glargina* pola mañá vs. glimepiride 3 mg/día+insulina *glargina* pola noite vs. glimepiride 3 mg/día+insulina NPH pola noite.

Os resultados indican mellor control metabólico (descenso medio HbA_{1c} e porcentaxe de pacientes con HbA_{1c} < 7,5%), no brazo tratado con glimepiride 3 mg/día+insulina *glargina* pola mañá, con menor número de hipoglicemias nos brazos que recibiron insulina *glargina*, sen que se atoparan diferenzas no control da glicemia basal, nin no aumento de peso entre os tres brazos do ensaio.

5 DATOS DE SEGURIDADE

REACCIÓNS ADVERSAS:

Nos ensaios clínicos as reaccións adversas máis frecuentes observadas durante o tratamento con insulina *glargina* fronte a insulina NPH foron:

Hipoglicemia nas fases iniciais (cambio de insulinas)

- Apareciouse un incremento inicial das hipoglicemias nocturnas nos cambios de insulina NPH á dose correspondente de insulina *glargina* cando a insulina NPH se administraba **máis dunha vez ao día**, a pesar de reducir a dose de insulina *glargina* un 20-25%.
- Non embargante, apareceron menos episodios de hipoglicemia nocturna nos cambios de insulina NPH á dose corres-

pondente de insulina *glargina* cando a insulina NPH se administraba **unha vez ao día**.

Hipoglicemias nos tratamentos a longo prazo: nos estudos clínicos realizados a longo prazo a incidencia de hipoglicemias nocturnas foi menor nos pacientes tratados con insulina *glargina* que con insulina NPH.

Reaccións no punto de inxección: insulina *glargina* provocou máis episodios de dor local (3-4% dos pacientes) que insulina NPH.

Reaccións alérxicas e formación de anti-

corpos: non houbo diferenzas entre insulina *glargina* e insulina NPH. Os anticorpos que apareceron nos pacientes tratados con insulina *glargina* presentaron reaccións cruzadas coa insulina humana.

Alteracións oculares: non se apreciaron diferenzas entre insulina *glargina* e insulina NPH na progresión da retinopatía diabética.

Lipodistrofia: observouse lipohipertrofia no 1-2% dos pacientes tratados con insulina *glargina*, mentres que a lipoatrofia foi infrecuente.

CONTRAINDICACIÓNS:

- Pacientes con hipersensibilidade á insulina *glargina* ou a calquera dos excipientes (cloruro de zinc, glicerol, m-cresol, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio).

ADVERTENCIAS E PRECAUCIÓNS ESPECIAIS DE EMPREGO.

- Insulina *glargina* non debe administrarse por vía intravenosa.
- A administración subcutánea debe realizarse facendo rotación dos puntos de inxección (abdome, coxa e deltoides).
- Pode ser necesario realizar axustes de dose en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática grave, enfermidades intercorrentes e pacientes anciáns.
- Non debe mesturarse con outras insulinas nin debe diluírse.

- Non está indicada no tratamento da cetoacidose diabética.
- Embarazo: non se dispón de datos sobre a exposición da insulina *glargina* durante o embarazo, polo que debe prescribirse con precaución en mulleres embarazadas.
- Lactación: as mulleres en período de lactación poden necesitar axustes na dose de insulina e na dieta.

INTERACCIÓNS FARMACOLÓXICAS:

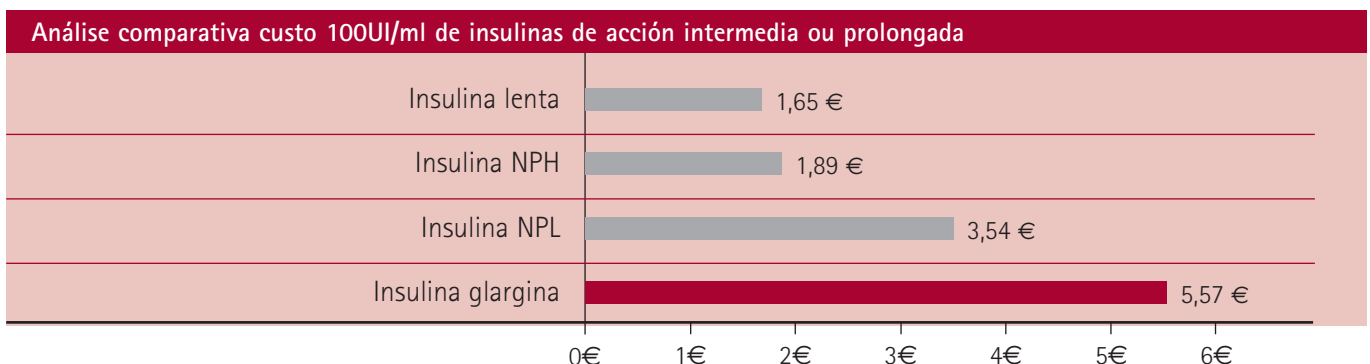
- Medicamentos que **poden aumentar** o efecto hipoglicémico da insulina *glargina*: antidiabéticos orais, inhibidores da ECA, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inhibidores da MAO, pentoxifilina, propoxifeno, salicilatos, e antibióticos tipo sulfamidas.
- Medicamentos que **poden diminuir** o efecto hipoglicémico da insulina

glargina: corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, glucagón, isoniazida, estrógenos, progestágenos, fenotiacina e derivados, somatotropina, axentes simpaticomiméticos e hormonas tiroideas.

- Medicamentos que **poden diminuir ou aumentar** o efecto hipoglicémico da insulina *glargina*: betabloqueantes, clonidina, sales de litio.
- A pentamidina pode provocar hipoglicemia, que algunhas veces pode ir seguida dunha hiperglicemia reactiva.
- O consumo de alcohol pode diminuir ou aumentar o efecto hipoglicémico da insulina *glargina*.
- Baixo a influencia de medicamentos simpaticolíticos (betabloqueantes, clonidina, guanetidina, reserpina), os signos de contrarregulación adrenergica poden atenuarse ou desaparecer.

6 CUSTO TRATAMENTO COMPARATIVO

Na seguinte gráfica represéntase o custo comparativo de 100 UI/ml das insulinas de acción intermedia ou prolongada fronte a 100 UI/ml de insulina *glargina*:



7 AVALIACIÓN TERAPÉUTICA

MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA

A avaliación da información científica dispoñible indica que:

■ Insulina *glargina* amosou nos ensaios clínicos unha eficacia similar á insulina NPH no control da glicemia basal e da HbA_{1c} en pacientes diabéticos tipo 1 e 2. Na terapia combinada insulina+sulfonilurea,

insulina *glargina* 1 vez/día amosou unha discreta superioridade no control metabólico fronte a insulina NPH 1 vez/día.

■ Nos estudos clínicos realizados a longo prazo a incidencia de hipoglicemias nocturnas foi menor nos

pacientes tratados con insulina *glargina* que con insulina NPH.

■ O custo do tratamento con insulina *glargina* é superior ao do resto das insulinas de acción intermedia ou prolongada actualmente autorizadas.

Polas evidencias científicas dispoñibles referentes á súa eficacia, pola súa menor experiencia clínica e polo seu custo, non se pode considerar a insulina *glargina* coma tratamento de 1ª elección en pacientes que precisen insulinoaterapia, senón que a indicación de insulina *glargina* debería dirixirse a pacientes que precisen insulinoaterapia, asociada ou non a antidiabéticos orais, e que presenten mal control metabólico e/ou frecuentes hipoglicemias nocturnas coas insulinas de acción intermedia ou prolongada. Por tanto non se pode recomendar a substitución sistemática destas insulinas por insulina *glargina*.

CLASIFICACIÓN

NOVIDADE TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL

O novo medicamento supón un tratamento eficaz para unha enfermidade que non podía ser tratada ou controlada con algún medicamento existente.

IMPORTANTE MELLORA TERAPÉUTICA

A novidade supón unha mellora evidente na eficacia ou seguridade do tratamento ou control dunha enfermidade que xa dispoñía de tratamento.

MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA

O medicamento constitúe un avance modesto, pero real, sobre outros medicamentos dispoñibles.

POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

O novo medicamento non achega ningunha vantaxe significativa respecto a outras alternativas para a enfermidade na que esta indicado.

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

A bibliografía dispoñible sobre a novidade terapéutica é insuficiente, ou pouco concluínte, ou mostra unha experiencia insuficiente, que non permite establecer conclusións significativas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bolli G, Owens D. Insulin Glargine. Lancet 2000; 356(9228):443-5.
- Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Lantus®. CPMP/0615/00: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. <http://www.emea.eu.int/hums/epar/epar.htm>
- Drugdex® editorial staff. Insulin glargine. Micromedex® Healthcare Series Vol. 121.
- Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, McKeage K, Scott LJ. Insulin Glargine. An updated review of its use in the management of diabetes mellitus. Drugs 2003; 63(16):1743-78.
- Fristche A, Schweitzer MA, Haring HU, and the 4001 Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime NPH or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. Ann Intern Med 2003; 138:952-9.
- Home PD, Ashwell SG. An overview of insulin glargine. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18:S57-S63.
- Laboratorios Aventis Pharma. Lantus®. Ficha técnica. Febreiro 2001.
- Levien TL, Baker DE, White JR, Campbell RK. Insulin glargine: a new basal insulin. Ann Pharmacother 2002;36(6):1019-27.
- National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes: insulin glargine (Technology appraisal guidance nº 53). London 2002.
- Owens DR, Griffiths S. Insulin glargine (Lantus®). Int. J Clin Pract 2002; 56(6):460-6.
- Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2000; 23(2):157-62.
- Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Hallé JP, Donley D, Mecca TE. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2000; 23(11):1666-71.
- Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. Diabetes Care 2000;23(5):639-43.

A información contida neste boletín é froito da revisión da evidencia científica dispoñible ata o momento, polo tanto é susceptible de modificacións en función dos avances científicos futuros que se produzan.

ISSN: 1696-8131
DL: C-1963-03

Portela Romero M., Lorenzo Iglesias S., Cuña Estévez B.

CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS – DIVISIÓN DE FARMACIA E PRODUCTOS SANITARIOS – SERGAS
CONSELLERÍA DE SANIDADE

Ed. Administrativo San Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703 (A Coruña) • Tfs: 981 543 693 / 981 540 115 Fax: 981 541 804 e-mail: infomega@sergas.es