

GLARGILIN®
(insulina glargina)

BIOMM S.A.
Solução injetável
100 U/mL

carpule

Bula para o profissional de saúde

Glargilin®

insulina glargina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 100 unidades/mL.

Está disponível em embalagem contendo 1 carpule (refil) de vidro com 3 mL de solução para uso em canetas aplicadoras.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 100 unidades de insulina glargina derivada de DNA* recombinante (equivalente a 3,64 mg).

Excipientes: metacresol, glicerol, cloreto de zinco, água para injetáveis, ácido clorídrico (ajuste de pH) e hidróxido de sódio (ajuste de pH).

* DNA = ácido desoxirribonucleico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Glargilin® é indicada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 em adultos e para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1 em adultos e crianças com 2 anos de idade ou mais que necessitem de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Glargilin® é um medicamento biológico desenvolvido pela via de comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento clínico do produto foi projetado para

mostrar comparabilidade entre Glargilin® e o medicamento comparador Lantus®, com base em:

Estudo de Fase I de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, cruzado, de dose única, randomizado, duplo-cego que avaliou o perfil farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD) da injeção de insulina glargina da Gan & Lee (Glargilin®) em comparação com o medicamento comparador - Lantus® com 41 pacientes DM1.

Estudo de fase 3 de não-inferioridade de Eficácia e Segurança, realizado em 278 pacientes diabéticos do tipo 2, no qual 139 pacientes receberam Glargilin®.

Um terceiro estudo, também tendo como desfechos eficácia e segurança em pacientes diabéticos do tipo 2, coletou dados sobre imunogenicidade, comparativos entre Glargilin® e o medicamento comparador Lantus®.

Estudo de Fase I realizado com o produto GLARGILIN®:

Foi realizado entre 2015 e 2016 um estudo de Fase I de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, cruzado, de dose única, randomizado, duplo-cego que avaliou o perfil farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD) da injeção de insulina glargina da Gan & Lee (Glargilin®) em comparação com o medicamento comparador - Lantus®. Quarenta e um (41) pacientes DM1 foram incluídos e receberam ambas as insulinas em desenho cruzado. O desenho cruzado foi escolhido para reduzir a variabilidade entre os indivíduos, permitindo que cada paciente servisse como seu próprio controle. A dose do medicamento de estudo administrada (0,4 U/kg) provoca uma resposta robusta em indivíduos com DM1 [Heise et al. 2004] e é consistente com as informações de prescrição para Lantus®.

O estudo de clamp é a técnica padrão-ouro para avaliação de biossimilaridade de insulinas, conforme determinado pelo Guia da EMA para o desenvolvimento de insulinas biossimilares e recomendado pela ANVISA.

Os desfechos primários deste estudo foram escolhidos com base na orientação da EMA e ANVISA [EMA 2015; ANVISA 2015], indicando que a AUC e C_{máx} são parâmetros-chave para estabelecer a bioequivalência de PK e PD e a similaridade dos produtos foi satisfatoriamente comprovada.

Neste estudo, a bioequivalência foi definida como o IC de 90% ou 95% da razão da média geométrica do LS para cada parâmetro de PK ou PD, respectivamente, estando totalmente contido dentro do intervalo de 0,8 a 1,25.

Notavelmente, a bioequivalência da PK foi demonstrada para a AUC_{0-24} , AUC_{0-inf} e C_{max} . Com base na relação dos valores da AUC de 0-12 e 12-24 horas para a concentração sérica de insulina e GIR, respectivamente, os perfis de PK e PD de Glargilin® sustentam um perfil PK / PD comparativamente uniforme.

Com base na razão dos valores da AUC de 0-12 e 12-24 horas para a concentração sérica de insulina e o GIR, respectivamente, os perfis de PK e PD de Glargilin® foram verificados acima da duração do período de observação, suportando um perfil de PK/PD relativamente sem pico.

Em resumo, no estudo de fase 1 de PK e PD, Glargilin® demonstrou bioequivalência em relação à Lantus para ambos os desfechos primários de PK (AUC_{ins} e C_{max}) e no desfecho primário de PD (GIR_{max}).

Os perfis médios de PK/PD foram similares entre Glargilin® e Lantus®.

GLARGILIN® foi bem tolerada, sem maiores achados de segurança.

Estudos de Fase III realizados com o produto GLARGILIN®:

Diabetes tipo 2

O estudo de fase 3 de não-inferioridade comparativo, aberto, randomizado em grupos paralelos para avaliar eficácia e segurança de Glargilin® *versus* Lantus® em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 não controlada com terapia com antidiabéticos orais, comprovou a não inferioridade de Glargilin®. Após concluída a visita de recrutamento, 278 sujeitos entraram no estudo comparativo de 24 semanas e foram randomizados para o grupo Glargilin® ou grupo Lantus® em razão 1:1. O critério primário de eficácia neste estudo foi comparar a alteração no HbA1c do basal para o período de tratamento de 24 semanas nos dois grupos de tratamento. Critérios secundários de eficácia incluíram comparação da glicose sanguínea média nos dois grupos (8 pontos de tempo de valor de glicose sanguínea em 24 horas), comparação da glicose sanguínea em jejum do basal para o desfecho nos dois grupos de tratamento e comparação da taxa de incidência de hipoglicemia nos dois grupos de tratamento.

Com relação à variável primária de eficácia, ao final da semana 24, HbA1c teve uma redução significativa de 0,72% no grupo Glargilin® e 0,64% no grupo Lantus®, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos na população por protocolo. Resultados similares foram observados para a população total de análise. Para determinar

não-inferioridade, um intervalo de confiança unilateral de 95% sobre a diferença de HbA1c de Lantus®-Glargilin® foi calculado. Como o limite inferior do intervalo de confiança sobre a diferença em HbA1c em Lantus® - Glargilin® é maior que o valor clinicamente significativo de ~0,5, concluiu-se que Glargilin® é não inferior à Lantus®. Com relação aos parâmetros secundários de eficácia, a glicose sanguínea em jejum teve redução significativa de 20,1% no grupo Glargilin® e 19,7% no grupo Lantus® ao final da semana 24 do período de tratamento, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. A mudança na glicose sanguínea do basal para o período de tratamento de 24 semanas foi calculada em cada um dos 8 pontos de tempo. Perfil de glicose sanguínea mostrou que a terapia com Glargilin® em Lantus® reduziu glicose sanguínea em todos os pontos de tempo, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. 8,8% dos sujeitos no grupo Lantus® tiveram eventos de hipoglicemia, significativamente mais comparados com os 2,4% no grupo Glargilin® ao final da semana 2 de tratamento. Ao final da semana 12, os eventos hipoglicêmicos foram significativamente maiores no grupo Lantus® (13,6%) do que no Glargilin® (5,5%). Ao final da semana 20 e 24, as proporções de casos de eventos hipoglicêmicos foram maiores no grupo Lantus® do que no Glargilin®, porém sem significância estatística.

A eficácia de Glargilin® foi ainda avaliada por meio de um estudo clínico multicêntrico aberto, randomizado, comparativo com duplo cruzamento em 70 pacientes com diabetes tipo 2 e com duração de 28 semanas.

Dados de eficácia primária são valores de HbA1c no basal e no desfecho (16 semanas e 28 semanas de tratamento). Valor inicial de hemoglobina glicada na população por protocolo foi de $9,0 \pm 1,6\%$ (mediana 9,0% e faixa interquartil 7,8-10,7%). Após 4 meses de terapia, independentemente do tipo de insulina administrado, o nível de hemoglobina glicada diminuiu de maneira estatisticamente significativa para $7,9 \pm 1,4\%$ (mediana 7,7% faixa interquartil 6,8-8,8%) $p=0,000001$, sem mudanças significativas no mês 7 de terapia após troca da insulina – $8,2 \pm 1,6\%$ (mediana 7,9% faixa interquartil 6,8-9,5%) $p=0,214$. No desfecho (28ª semana de terapia) valores de hemoglobina glicada nos pacientes do grupo 1 (troca de Glargilin® pra Lantus®) constituíram $8,1 \pm 1,5\%$ (mediana 7,7 faixa interquartil 6,8-9,0%), enquanto no grupo 2 (troca de Lantus® para Glargilin®) $8,3 \pm 1,7\%$ (mediana 8,0% faixa interquartil 6,1-11,0%); estes valores foram

significativamente melhores que os obtidos “antes do tratamento” ($p < 0,001$), mas não houve diferenças ($p = 0,356$).

Não houve diferenças entre os grupos em relação à produção de anticorpos anti-insulina ($p = 0,492$) e sequência de administração ($p = 0,114$). A dose de insulina ao final do período de titulação foi de $28,6 \pm 11,9$ U/d no grupo que iniciou com Glargilin® e $31,7 \pm 14,1$ U/d no grupo que iniciou com Lantus® ($p = 0,031$). A troca entre os grupos não acarretou ajuste da dose ($p = 0,699$). Não houve diferenças nos episódios de hipoglicemia sintomática ou confirmada entre os grupos.

Os estudos descritos a seguir foram realizados com o produto comparador Lantus® e constam na bula de GLARGILIN® de acordo com a nota de esclarecimento da ANVISA 002/2016.

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 2327 pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e 1563 pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Em geral, a insulina glargina manteve ou melhorou o nível de controle glicêmico medido pela glicohemoglobina e glicemia de jejum. Adicionalmente, menor número de pacientes utilizando insulina glargina relataram 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 ($n=1119$) 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 glicohemoglobina 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 glicohemoglobina. 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 glicohemoglobina, 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 glicohemoglobina 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 avaliada por 28 semanas. Insulina humana regular foi usada antes das refeições conforme a necessidade. Lantus[®] apresentou efetividade semelhante para administrações de insulina humana NPH uma ou duas vezes ao dia na redução da glicohemoglobina 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% versus 37,9%, $p=0,0582$) (Rosenstock et al. 2001).

Diabetes tipo 1 – pediátrico (vide tabela 2)

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® foi administrada uma vez ao dia ao deitar e a insulina humana NPH foi administrada uma ou duas vezes por dia. Efeitos semelhantes na glicohemoglobina 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 70mg/dL confirmadas por medições da glicose no sangue por punção digital (FSBG); outras medições FSBG <70mg/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, versus 33,0 para NPH) quanto durante a noite (2,38 episódios por paciente-ano, versus 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.

Resumo dos principais efeitos terapêuticos dos estudos clínicos

Tabela 1: Diabetes mellitus tipo 1 – adulto

População diabética	Tratamento	n ^a	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL) ^b	Hipoglicemia noturna ^c	Hipoglicemia severa ^d
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% ^g	0,9% ^g
	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) ^g	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) ^g	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 ^a	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL) ^b	Hipoglicemia noturna ^e	Hipoglicemia severa ^f
Insulina em combinação com agentes antidiabéticos orais						
Sem uso prévio de insulina	1 x Lantus [®]	222	8,34 (- 0,65)	126,5 (- 59,4)	9,5% ^g	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 [®]	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 [®]	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 [®]	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%

a = Número de voluntários randomizados e tratados

b = Conversão de glicemia de jejum, mmol/L x 18 = mg/dL

c = 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-se até a glicemia de jejum; com a glicemia < 36 mg/dL (2,0 mmol/L); do mês 2 ao final do estudo

d = 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

e = 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-se até a glicemia de jejum; do mês 2 ao final do estudo

f = 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

g = p < 0,05; Lantus[®] comparada à insulina humana NPH

Tabela 2: Diabetes mellitus tipo 1 – pediátrica

População diabética	Tratamento	n ^a	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL) ^b	Hipoglicemia noturna ^e	Hipoglicemia severa ^f
Uso prévio de regime com insulina basal uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x Lantus®	106	9,15 (0,52)	179,8 (- 23,2)	3,8% ^g	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®	68	8,55 (0,05)	159,7 (- 22,1)	5,9% ^g	10,3% ^g
	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[®] 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[®] administrada em diferentes horários do dia, resultou em controle glicêmico equivalente àquele obtido quando administrado antes de dormir.

A segurança e eficácia da Lantus[®], 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[®] administrada antes do café da manhã foi no mínimo tão efetivo na redução da hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) quanto Lantus[®] administrada antes de dormir ou insulina humana NPH administrada antes de dormir. Vide tabela 3 a seguir.

Tabela 3: Flexibilização da dose diária de Lantus® em diabetes mellitus tipo 1 (estudo G) e tipo 2 (estudo H)

Duração do tratamento	Estudo G – 24 semanas			Estudo H – 24 semanas		
Tratamento em combinação 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
HbA1c						
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 (U)						
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 (U)				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 HbA1c > 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 4 a seguir (Riddle, M. C. 2003).

Tabela 4: 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 HbA1c 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 HbA1c $\leq 7,0\%$ (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 A1c $\leq 7,0\%$ 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 ^{a,b} (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 ao tratamento	63/502 (12,5%)	71/487 (14,6%)	- 2,10 (2,14%)	- 6,29% a 2,09%

a: Diferença = Lantus® - NPH

b: utilizando um modelo linear generalizado (SAS GENMOD) com tratamento e estado basal HbA1c 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 = 6264), 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 HbA1c 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 HbA1c 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 ($< 95\text{mg/dL}$) 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 2,2kg maior no grupo Lantus® do que no grupo com tratamento padrão.

O objetivo primário deste estudo foi examinar o efeito do Lantus® em dois desfechos de eficácia coprimários 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 coprimário, 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 coprimários, são disponibilizados nas duas tabelas a seguir.

Tabela 5: ORIGIN: Hazard Ratio para os desfechos primários e secundários

	Lantus® n = 6264	Tratamento padrão n = 6273	Lantus® x Tratamento padrão
	Participantes com eventos N (%)	Participantes com eventos N (%)	Hazard Ratio (95% CI)
Desfechos primários			
Morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio (MI) ou acidente vascular não-fatal	1041 (16,6)	1013 (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	1792 (28,6)	1727 (27,5)	1,04 (0,97 – 1,11)
Desfechos secundários			
Mortalidade por todas as causas	951 (15,2)	965 (15,4)	0,98 (0,90, 1,08)
Desfecho microvascular composto*	1323 (21,1)	1363 (21,7)	0,97 (0,90, 1,05)
Componentes de desfecho coprimário			
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 6: Taxa de incidência de diabetes ao final do estudo pelo Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) *

Tratamento (N)	Lantus® (6264)	Tratamento padrão (6273)
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 (GJA ou TGA) no início do estudo, 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.

Os seguintes estudos demonstraram a flexibilidade de dose: Estudo G: “A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes.” (Hamann, A. 2003) e Estudo H: “Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial.” (Fritsche, A. 2003).

Outros estudos também demonstraram a eficácia da Lantus®: “The Treat to Target Trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients.” (Riddle, M. C. 2003); “Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes.” (Ratner, R.E. 2000); “Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with

bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes.” (Yki-Jarvinen, H. 2000); “Glycemic control with insulin glargine in patients with type 2 diabetes is safely maintained in long-term exposure.” (Karacovsky-Bielec, G. 2002); “Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin.” (Rosenstock, J. 2001); “Improved metabolic control with type 1 and type 2 diabetes following the initiation/switching to insulin glargine in clinical practice.” (Schreiber, S.A. 2002).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Glargilin® é um antidiabético que contém insulina glargina. A insulina glargina é uma insulina humana análoga produzida por tecnologia de DNA-recombinante, utilizando *Escherichia coli* (cepa K12) como organismo produtor.

Glargilin® é uma insulina humana análoga desenhada para ter baixa solubilidade em pH neutro. A insulina glargina difere da insulina humana porque o aminoácido asparagina na posição A21 é substituído por glicina e duas argininas são adicionadas ao terminal C da cadeia beta, o que a torna completamente solúvel na solução de injeção de glargina ácida (pH 4) e confere baixa solubilidade aquosa em pH neutro. Após ser injetada no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, levando a formação de micro-precipitados do qual pequenas quantidades de insulina glargina são liberadas lentamente, levando a um perfil de concentração / tempo relativamente constante, sem pico e suave, com duração de ação prolongada, que suporta a administração uma vez ao dia.

A insulina glargina é metabolizada em dois metabólitos ativos M1 e M2 (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Ligação ao receptor de insulina: os estudos in vitro indicam que a afinidade da insulina glargina e de seus metabólitos M1 e M2 ao receptor da insulina em humanos é similar àquela da insulina humana.

Ligação ao receptor IGF-1: a afinidade da insulina glargina ao receptor IGF-1 humano é aproximadamente 5 a 8 vezes maior que a da insulina humana (mas aproximadamente 70 a 80 vezes menor que àquela do IGF-1), enquanto que M1 e M2 se ligam ao receptor IGF-1 com uma afinidade um pouco menor comparada a insulina humana.

A concentração terapêutica total de insulina (insulina glargina e seus metabólitos) encontrada em pacientes com diabetes tipo 1 foi acentuadamente menor que aquela que seria requerida para ocupação máxima de metade dos receptores IGF-1 e a subsequente ativação da via proliferativa mitogênica iniciada pelo receptor IGF-1. As concentrações fisiológicas do IGF-1 endógeno podem ativar a via proliferativa mitogênica; entretanto, as concentrações terapêuticas encontradas na terapia com insulina, incluindo a terapia com insulina glargina, são consideravelmente menores que as concentrações farmacológicas requeridas para ativar a via IGF-1.

A atividade primária fundamental da insulina, incluindo insulina glargina, é a regulação do metabolismo da glicose. A insulina e seus análogos diminuem os níveis glicêmicos estimulando a captação da glicose nos tecidos periféricos, especialmente o músculo esquelético e tecido adiposo, e pela inibição da produção da glicose hepática. Insulina inibe a lipólise no adipócito, inibe a proteólise e aumenta a síntese proteica.

Propriedades Farmacocinéticas: similar a outras insulinas, o $t_{1/2}$ de Glargilin[®] é de alguns minutos.

As características de ação da insulina dependem da sua taxa de liberação. Após injeção subcutânea de insulina glargina em indivíduos saudáveis ou em pacientes com diabetes, as concentrações séricas de insulina indicaram uma absorção mais lenta e prolongada e um perfil de concentração / tempo relativamente constante ao longo de 24 horas, sem pico pronunciado em comparação com a insulina NPH.

Injetada uma vez ao dia, o estado de equilíbrio da insulina glargina plasmática será atingido em 2 a 4 dias após a primeira dose. A absorção de insulina glargina é afetada pela técnica de injeção, dieta, exercício ou doenças. Portanto, o efeito de redução de glicose sanguínea pode variar entre indivíduos e/ou no próprio indivíduo sob condições diferentes.

O estudo de fase 1, de clamp euglicêmico comparativo de farmacocinética e farmacodinâmica de Glargilin[®] versus o produto biológico comparador (Lantus[®], Sanofi-Aventis), foi realizado em 41 pacientes diabéticos tipo I. A técnica de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico utilizou dose de 0,4U/kg de cada insulina. Notavelmente, a bioequivalência da PK foi demonstrada para a AUC_{0-24} , AUC_{0-inf} e C_{max} .

Com base na relação dos valores da AUC de 0-12 e 12-24 horas para a concentração sérica de insulina e GIR, respectivamente, os perfis de PK e PD de Glargilin® sustentam um perfil PK / PD comparativamente uniforme e relativamente sem pico.

Dados pré-clínicos de segurança: dados pré-clínicos não mostram risco para humanos baseado em estudos convencionais de farmacodinâmica primária, farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e toxicidade de dose repetida, assim como imunogenicidade.

Toxicidade genética

A insulina glargina não foi mutagênica em testes para detecção de mutações genéticas em bactérias e células de mamíferos (teste de Ames e HGPRT) e em testes para detecção de aberrações cromossômicas (citogenética *in vitro* em células V79 e *in vivo* em hamsters chineses).

Toxicidade reprodutiva

Ratas receberam insulina glargina subcutânea (SC) antes do acasalamento para a gravidez, a dose atingiu 0,36 mg/kg/d. Coelhas grávidas receberam 0,072 mg/kg/d SC durante a organogênese, que é respectivamente cerca de 7 vezes e 2 vezes a dose inicial subcutânea recomendada em humanos de 10U/d (0,008mg/kg/d). O efeito da insulina glargina em ratos e coelhos não é significativamente diferente da insulina humana. No grupo da dosagem alta, duas de cinco ninhadas de coelhos apresentaram dilatação ventricular. A fertilidade e o desenvolvimento embrionário inicial não foram anormais. No teste combinado de fertilidade do rato, pré-natal e pós-parto, os ratos receberam insulina glargina SC 0,36 mg/kg/d, calculada em mg/m², que é 7 vezes a dose inicial humana subcutânea recomendada de 10U/d (0,008 mg/kg/d). Neste teste pode-se observar toxicidade materna relacionada à dose causada pela hipoglicemia, incluindo morte. Consequentemente, uma redução da taxa de procriação ocorreu apenas no grupo de alta dose. Efeitos semelhantes foram observados com insulina NPH.

Carcinogênese

Em camundongos e ratos, estudos padrão de carcinogenicidade de dois anos com insulina glargina foram realizados em doses de até 0,455 mg/kg, que foi aproximadamente 5 e 10 vezes a dose inicial humana SC recomendada de 10U/dia (0,008 mg/kg/d). Os histiocitomas foram encontrados nos locais de injeção em ratos e camundongos machos em grupos contendo veículos ácidos e são considerados uma resposta à irritação e

inflamação crônica do tecido em roedores. Estes tumores não foram encontrados em animais fêmeas, em grupos de controle de solução salina ou comparadores de insulina usando um veículo diferente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Glargin® é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade à insulina glargina ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

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 (hipoglicemia ou hiperglicemia). 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 hiper 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 hipo 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.

As doenças intercorrentes, particularmente a infecção, geralmente resultam no aumento da dose de insulina.

Os pacientes devem ser instruídos a realizar a rotação contínua do local da injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia (alteração na distribuição de gordura no

subcutâneo, neste caso, causado pela aplicação da medicação repetidas vezes no mesmo local) e amiloidose cutânea localizada (depósito de amiloide, uma substância que surge de lesões na pele). Há um risco potencial de absorção retardada de insulina e piora do controle glicêmico após injeções de insulina em locais com essas reações. Foi relatado que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada resultou em hipoglicemia (diminuição da taxa de açúcar no sangue). O monitoramento da glicose no sangue é recomendado após a mudança no local da injeção, e o ajuste da dose dos medicamentos antidiabéticos pode ser considerado (vide “9. Reações adversas”).

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 contra-regulatórias foram similares após administração intravenosa de insulina glargina e insulina humana tanto em voluntários sadios 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 (vide “6. 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 (vide “6. Interações Medicamentosas”).

Hipoglicemia pode ser corrigida geralmente pela ingestão imediata de carboidrato. Pelo fato de a 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.

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.

Gravidez e lactação:

Não há nenhum estudo clínico controlado com o uso de insulina glargina em mulheres grávidas. Um amplo número (mais de 1000 resultados de gravidez retrospectiva e prospectiva) de gestantes expostas ao produto referência Lantus®, determinado por dados de Farmacovigilância 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 (Lantus®) 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 necessário.

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.

Ajustes das doses de insulina, dieta ou ambos podem ser necessários em mulheres que estão amamentando.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadoras para se evitar as reações hipoglicêmicas.

Crianças: Glargilin® 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. O perfil de segurança para pacientes menores de 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 de idade.

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.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Como resultado de hipoglicemia, hiperglicemia ou visão prejudicada (vide “9. 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 tomarem precauções para evitarem 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Várias substâncias afetam o metabolismo da glicose e podem requerer ajuste da dose de insulina e particularmente monitorização cuidadosa.

Um aumento no efeito de redução de glicemia e na susceptibilidade à hipoglicemia pode ocorrer no uso concomitante de, por exemplo: antidiabéticos orais, inibidores da ECA, salicilatos, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inibidores da MAO, pentoxifilina, propoxifeno e antibióticos sulfonamídicos.

Uma diminuição no efeito de redução de glicemia pode ocorrer com o uso concomitante de corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpatomiméticos (como epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagon, isoniazida, derivados da fenotiazina, somatropina, hormônios da tireoide, estrógenos e progestágenos (por exemplo: em contraceptivos orais), inibidores da protease e medicações antipsicóticas atípicas (por exemplo, olanzapina e clozapina).

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

Além disso, sob a influência de medicamentos simpatolíticos como, por exemplo, beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais de contra-regulação adrenérgica podem ficar reduzidos ou ausentes.

Casos de insuficiência cardíaca com pioglitazona foram relatados quanto utilizada em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca.

Se a pioglitazona for usada em combinação com a injeção de insulina glargina recombinante, devem ser observados sintomas e sinais de insuficiência cardíaca, como ganho de peso e edema. Se algum sinal de doença cardíaca piorar, a pioglitazona deve ser descontinuada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Glargilin® deve ser mantida fechada em temperatura entre 2 e 8°C. Não deve ser congelada ou mantida próxima à bandeja de gelo. Glargilin® deve ser mantida longe da luz e calor.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação

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.

Refil aberto (em uso):

Após aberto, válido por quatro semanas (28 dias).

Não congelar e descartar caso o produto tenha sido congelado.

Caso a refrigeração não seja possível, o refil em uso pode ser mantido sem refrigeração por até 28 dias, protegido do calor e luz diretos, em temperatura ambiente, até 30°C.

O produto não refrigerado, em uso ou não, deve ser descartado após o período de 28 dias.

Se o refil estiver em uso na caneta, não armazená-lo na geladeira.

Características físicas e organolépticas

Solução incolor estéril.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Glargilin® é administrada por injeção tecidual subcutânea. Não deve ser administrada intravenosamente. Dentro de uma determinada área de injeção (abdome, coxa ou deltoide), deve ser escolhido um diferente local para cada injeção, para reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada. Não aplicar em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada (vide “5. Advertências e precauções” e “9. Reações adversas”). A absorção de insulina glargina não é diferente entre as áreas de injeção subcutânea do abdome, coxa ou deltoide.

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.

• **Instruções para uso dos refis de Glargilin®**

Glargilin® em refil para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina deve ser utilizada no mecanismo de injeção da caneta. O usuário deve saber operar o mecanismo corretamente e ter conhecimento dos possíveis problemas e medidas corretivas a tomar (ler o manual de instruções ao adquirir a caneta). Em caso de dúvidas relacionadas à caneta e sua utilização, entrar em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor da BIOMM.

Inspecionar cada refil antes do uso. Somente utilizar se a solução estiver clara, incolor, sem a presença de partículas visíveis e se estiver com o aspecto de água. Como Glargilin® em refil para utilização com caneta compatível para aplicação de insulina não é uma suspensão, não é necessária a ressuspensão antes do uso.

Antes de inserir na caneta, manter o refil de Glargilin® em temperatura ambiente durante 1 a 2 horas. Siga cuidadosamente as instruções contidas no manual de instruções da caneta.

Glargin® não deve ser misturada ou diluída com qualquer outra insulina, pois existe risco de alterar o perfil de tempo/ação de Glargin® ou causar a sua precipitação. Não encher os refis vazios.

Em casos de mau funcionamento da caneta, você pode transferir a insulina do refil para uma seringa (adequada para uma insulina de 100 UI/mL) e utilizá-la para injeção. As seringas não devem conter quaisquer outros medicamentos ou vestígios de outros medicamentos.

Após a inserção de um novo refil, verificar se a caneta compatível para aplicação de insulina está funcionando corretamente antes de injetar a primeira dose. Veja o manual de instruções da caneta para maiores detalhes.

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 Glargin®, 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 (vide “5. 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 do produto Lantus® com pacientes diabéticos tipo 2, sob tratamento com antidiabético oral, foi iniciada terapia com dose de 10 UI de insulina glargina, 1 vez ao dia, e subsequentemente o tratamento foi ajustado individualmente.

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

Quando ocorrer a alteração de um tratamento com insulina intermediária ou uma insulina de longa-duração para um tratamento com Glargilin®, 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 U/mL uma vez ao dia, para insulina glargina 100U/mL uma vez ao dia, a dose inicial recomendada de insulina glargina 100 U/mL é de 80% da dose de insulina glargina 300 U/ml que será descontinuada.

Nos estudos clínicos realizados com o produto Lantus® quando os pacientes foram transferidos de insulina NPH uma vez ao dia ou insulina ultralenta para Lantus® (insulina glargina) administrada uma vez ao dia, a dose inicial utilizada foi geralmente inalterada (por exemplo: quantidade de unidades, UI, da Lantus® por dia foi igual às UI de insulina NPH). Para aqueles que foram transferidos de insulina NPH duas vezes ao dia para Lantus® 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 Glargilin® e outras insulinas ou antidiabéticos orais. A monitorização da glicemia é recomendada para todos os pacientes com diabetes.

Populações especiais

Crianças acima de 2 anos: assim como nos pacientes adultos, a dose de Glargilin® em 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 ≤ 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 de idade.

Uso em idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadoras para se evitar as reações hipoglicêmicas.

População com falência/comprometimento renal: a dose de insulina do paciente com comprometimento renal pode precisar ser reduzida devido ao metabolismo reduzido da insulina. A dose de insulina do paciente com falência renal pode precisar ser reduzida.

População com comprometimento hepático: a dose de insulina do paciente com comprometimento hepático pode precisar ser reduzida devido à baixa habilidade para gliconeogênese e metabolismo reduzido da insulina.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Hipoglicemia (muito comum > 1/10)

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 e/ou haja dieta e exercícios não-controlados 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 contra-regulação adrenérgica. Geralmente, quanto mais rápido e maior o declínio na glicemia, mais acentuados são os fenômenos de contra-regulação e os sintomas.

Reações do tecido cutâneo e subcutâneo (comum $> 1/100$ e $\leq 1/10$)

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 observado que a lipo-hipertrofia pode ocorrer em 1 a 2% dos pacientes, enquanto a lipoatrofia era incomum. Amiloidose cutânea localizada ocorreu no local da injeção com insulinas. Hiperglicemia foi relatada com injeções repetidas de insulina em áreas de amiloidose cutânea localizada; hipoglicemia foi relatada com uma mudança repentina para um local de injeção não afetado.

A rotação contínua do local de injeção dentro de determinada área pode ajudar a reduzir ou evitar essas reações (vide “5. Advertências e Precauções”).

Local da injeção (comum $> 1/100$ e $\leq 1/10$) e reações alérgicas (rara $> 1/10.000$ e ≤ 1.000)

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, 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.

Visão (rara $> 1/10.000$ e ≤ 1.000)

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 amaurose.

Outras reações (raras $> 1/10.000$ e ≤ 1.000 ou muito raras $\leq 0,01\%$)

A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos. Em estudos clínicos, os anticorpos que têm reação cruzada com insulina humana 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 ≤ 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.

As reações adversas reportadas no pós-comercialização do medicamento comparador (Lantus®) incluem relativamente com maior frequência em crianças e adolescentes (≤ 18 anos) que nos adultos: reações no local da injeção e reações na pele (rash, urticária).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas: a superdose com insulina, relacionada com a ingestão de alimentos, consumo de energia ou ambos, pode levar à hipoglicemia severa e algumas vezes prolongada e apresentar risco de vida. Checar a glicemia frequentemente.

Tratamento: episódios leves de hipoglicemia podem geralmente ser tratados com carboidratos por via oral. Os ajustes da dose, padrões de alimentação ou atividade física

podem ser necessários. Episódios mais severos culminando em coma, convulsões ou danos neurológicos podem ser tratados com glucagon (intramuscular ou subcutâneo) ou solução de glicose intravenosa concentrada. A ingestão sustentada de carboidrato e observação podem ser necessárias devido à possibilidade de recorrência de hipoglicemia após aparente recuperação clínica.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3348.0001

Importado e registrado por: Biommm S/A.

Avenida Regent, nº 705, Alphaville Lagoa dos Ingleses, Nova Lima – MG, Brasil. CEP 34018-000

CNPJ: 04.752.991/0001-10

Produzido e embalado por: Gan&Lee Pharmaceuticals, Pequim – China.

Ou

Importado, registrado e embalado por: Biommm S/A.

Avenida Regent, nº 705, Alphaville Lagoa dos Ingleses, Nova Lima – MG, Brasil. CEP 34018-000

CNPJ: 04.752.991/0001-10 – Indústria Brasileira

Produzido por: Gan&Lee Pharmaceuticals, Pequim – China.

Ou

Registrado e produzido por: Biommm S/A.

Avenida Regent, nº 705, Alphaville Lagoa dos Ingleses, Nova Lima – MG, Brasil. CEP 34018-000

CNPJ: 04.752.991/0001-10 – Indústria Brasileira

SAC 0800-057-2466

www.biommm.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Ou

USO SOB PRESCRIÇÃO. VENDA PROIBIDA AO COMERCIO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/04/2024.

Foi atualizada conforme bula do medicamento comparador aprovada pela ANVISA em
07/05/2021

G&L Abr/21 LG01-PI-05

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/08/2024	1196742/24-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/11/2023	1207806/23-9	11930 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior	02/04/2024	VP: DIZERES LEGAIS VPS: DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Refil carpule 100 UI/mL
19/09/2022	4709414/22-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/01/2022	0260538/22-4	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	19/09/2022	VP: ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Refil carpule 100 UI/mL
02/12/2021	4743050/21-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO -	02/12/2021	4743050/21-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de	02/12/2021	VP: -DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Refil carpule 100 UI/mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES VPS: -DIZERES LEGAIS -ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES		
27/07/2021	2931765/21-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/07/2021	2553166/21-4	70698 - AFE/AE - Alteração - Responsável Técnico (Automático) - Exceto Farmácia e Drogeria	01/07/2021	VP: DIZERES LEGAIS VPS: DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Refil carpule 100 UI/mL
26/03/2021	1170103/21-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: - QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?; - COMO DEVO USAR	VP/VPS	Refil carpule 100 UI/mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - CONTRAINDICAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; - POSOLOGIA E MODO DE USAR; - REAÇÕES ADVERSAS.		
27/05/2020	1670041/20-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2020	1670041/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/05/2020	VP: - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO; - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.	VP/VPS	Refil carpule 100 UI/mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS VPS: - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS		
27/05/2020	1670041/20-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/05/2019	0394051/19-9	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula Relacionada a Dados Clínicos	24/04/2020	VPS: - RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Refil carpule 100 UI/mL
27/05/2020	1670041/20-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/12/2019	3556144/19-1	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	20/04/2020	VP: - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Refil carpule 100 UI/mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/05/2020	1670041/20-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2019	3259917/19-0	1688 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	13/03/2020	VP/VPS: - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Refil carpule 100 UI/mL
27/05/2020	1670041/20-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/06/2015	0517195/15-4	10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	09/07/2018	Bula referente ao registro inicial	VP/VPS	Refil carpule 100 UI/mL

GLARGILIN®
(insulina glargina)

BIOMM S.A.
Solução injetável
100 U/mL

Carpule acoplado à caneta descartável modelo UnoPen

Bula para o profissional de saúde

Glargilin®

insulina glargina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 100 unidades/mL.

Está disponível em embalagem contendo 1 caneta descartável modelo UnoPen YDS-A2 preenchida com 3 mL de solução injetável.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 100 unidades de insulina glargina derivada de DNA* recombinante (equivalente a 3,64 mg).

Excipientes: metacresol, glicerol, cloreto de zinco, água para injetáveis, ácido clorídrico (ajuste de pH) e hidróxido de sódio (ajuste de pH).

* DNA = ácido desoxirribonucleico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Glargilin® é indicada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 em adultos e para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1 em adultos e crianças com 2 anos de idade ou mais que necessitem de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Glargilin® é um medicamento biológico desenvolvido pela via de comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento clínico do produto foi projetado para mostrar comparabilidade entre Glargilin® e o medicamento comparador Lantus®, com base em:

Estudo de Fase I de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, cruzado, de dose única, randomizado, duplo-cego que avaliou o perfil farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD) da injeção de insulina glargina da Gan & Lee (Glargilin®) em comparação com o medicamento comparador - Lantus® com 41 pacientes DM1.

Estudo de fase 3 de não-inferioridade de Eficácia e Segurança, realizado em 278 pacientes diabéticos do tipo 2, no qual 139 receberam Glargilin®.

Um terceiro estudo, também tendo como desfechos eficácia e segurança em pacientes diabéticos do tipo 2, coletou dados sobre imunogenicidade, comparativos entre Glargilin® e o medicamento comparador Lantus®.

Estudo de Fase I realizado com o produto GLARGILIN®:

Foi realizado entre 2015 e 2016 um estudo de Fase I de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, cruzado, de dose única, randomizado, duplo-cego que avaliou o perfil farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD) da injeção de insulina glargina da Gan & Lee (Glargilin®) em comparação com o medicamento comparador - Lantus®. Quarenta e um (41) pacientes DM1 foram incluídos e receberam ambas as insulinas em desenho cruzado. O desenho cruzado foi escolhido para reduzir a variabilidade entre os indivíduos, permitindo que cada paciente servisse como seu próprio controle. A dose do medicamento de estudo administrada (0,4 U/kg) provoca uma resposta robusta em indivíduos com DM1 [Heise et al. 2004] e é consistente com as informações de prescrição para Lantus®.

O estudo de clamp é a técnica padrão-ouro para avaliação de biossimilaridade de insulinas, conforme determinado pelo Guia da EMA para o desenvolvimento de insulinas biossimilares e recomendado pela ANVISA.

Os desfechos primários deste estudo foram escolhidos com base na orientação da EMA e ANVISA [EMA 2015; ANVISA 2015], indicando que a AUC e $C_{\max}$ são parâmetros-chave para estabelecer a bioequivalência de PK e PD e a similaridade dos produtos foi satisfatoriamente comprovada.

Neste estudo, a bioequivalência foi definida como o IC de 90% ou 95% da razão da média geométrica do LS para cada parâmetro de PK ou PD, respectivamente, estando totalmente contido dentro do intervalo de 0,8 a 1,25.

Notavelmente, a bioequivalência da PK foi demonstrada para a AUC_{0-24} , AUC_{0-inf} e $C_{\max}$. Com base na relação dos valores da AUC de 0-12 e 12-24 horas para a concentração sérica de insulina e GIR, respectivamente, os perfis de PK e PD de Glargilin® sustentam um perfil PK / PD comparativamente uniforme.

Com base na razão dos valores da AUC de 0-12 e 12-24 horas para a concentração sérica de insulina e o GIR, respectivamente, os perfis de PK e PD de Glargilin® foram verificados acima da duração do período de observação, suportando um perfil de PK/PD relativamente sem pico.

Em resumo, no estudo de fase 1 de PK e PD, Glargilin® demonstrou bioequivalência em relação à Lantus® para ambos os desfechos primários de PK (AUC_{ins} e $C_{\max}$) e no desfecho primário de PD ($GIR_{\max}$).

Os perfis médios de PK/PD foram similares entre Glargilin® e Lantus®.

Glargilin® foi bem tolerada, sem maiores achados de segurança.

Estudos de Fase III realizados com o produto GLARGILIN®:

Diabetes tipo 2

O estudo de fase 3 de não-inferioridade comparativo, aberto, randomizado em grupos paralelos para avaliar eficácia e segurança de Glargilin® *versus* Lantus® em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 não controlada com terapia com antidiabéticos orais, comprovou a não inferioridade de Glargilin®. Após concluída a visita de recrutamento, 278 sujeitos entraram no estudo comparativo de 24 semanas e foram randomizados para o grupo Glargilin® ou grupo Lantus® em razão 1:1. O critério primário de eficácia neste estudo foi comparar a alteração no HbA1c do basal para o período de tratamento de 24

semanas nos dois grupos de tratamento. Critérios secundários de eficácia incluíram comparação da glicose sanguínea média nos dois grupos (8 pontos de tempo de valor de glicose sanguínea em 24 horas), comparação da glicose sanguínea em jejum do basal para o desfecho nos dois grupos de tratamento e comparação da taxa de incidência de hipoglicemia nos dois grupos de tratamento.

Com relação à variável primária de eficácia, ao final da semana 24, HbA1c teve uma redução significativa de 0,72% no grupo Glargilin® e 0,64% no grupo Lantus®, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos na população por protocolo. Resultados similares foram observados para a população total de análise. Para determinar não-inferioridade, um intervalo de confiança unilateral de 95% sobre a diferença de HbA1c de Lantus®-Glargilin® foi calculado. Como o limite inferior do intervalo de confiança sobre a diferença em HbA1c em Lantus® - Glargilin® é maior que o valor clinicamente significativo de ~0,5, concluiu-se que Glargilin® é não inferior à Lantus®. Com relação aos parâmetros secundários de eficácia, a glicose sanguínea em jejum teve redução significativa de 20,1% no grupo Glargilin® e 19,7% no grupo Lantus® ao final da semana 24 do período de tratamento, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. A mudança na glicose sanguínea do basal para o período de tratamento de 24 semanas foi calculada em cada um dos 8 pontos de tempo. Perfil de glicose sanguínea mostrou que a terapia com Glargilin® em Lantus® reduziu glicose sanguínea em todos os pontos de tempo, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. 8,8% dos sujeitos no grupo Lantus® tiveram eventos de hipoglicemia, significativamente mais comparados com os 2,4% no grupo Glargilin® ao final da semana 2 de tratamento. Ao final da semana 12, os eventos hipoglicêmicos foram significativamente maiores no grupo Lantus® (13,6%) do que no Glargilin® (5,5%). Ao final da semana 20 e 24, as proporções de casos de eventos hipoglicêmicos foram maiores no grupo Lantus® do que no Glargilin® porém sem significância estatística.

A eficácia de Glargilin® foi ainda avaliada por meio de um estudo clínico multicêntrico aberto, randomizado, comparativo com duplo cruzamento em 70 pacientes com diabetes tipo 2 e com duração de 28 semanas.

Dados de eficácia primária são valores de HbA1c no basal e no desfecho (16 semanas e 28 semanas de tratamento). Valor inicial de hemoglobina glicada na população por protocolo foi de $9,0 \pm 1,6\%$ (mediana 9,0% e faixa interquartil 7,8-10,7%). Após 4 meses

de terapia, independentemente do tipo de insulina administrado, o nível de hemoglobina glicada diminuiu de maneira estatisticamente significativa para $7,9 \pm 1,4\%$ (mediana 7,7% faixa interquartil 6,8-8,8%) $p=0,000001$, sem mudanças significativas no mês 7 de terapia após troca da insulina – $8,2 \pm 1,6\%$ (mediana 7,9% faixa interquartil 6,8-9,5%) $p=0,214$. No desfecho (28ª semana de terapia) valores de hemoglobina glicada nos pacientes do grupo 1 (troca de Glargilin® pra Lantus®) constituíam $8,1 \pm 1,5\%$ (mediana 7,7 faixa interquartil 6,8-9,0%), enquanto no grupo 2 (troca de Lantus® para Glargilin®) $8,3 \pm 1,7\%$ (mediana 8,0% faixa interquartil 6,1-11,0%); estes valores foram significativamente melhores que os obtidos “antes do tratamento” ($p<0,001$), mas não houve diferenças ($p=0,356$).

Não houve diferenças entre os grupos em relação à produção de anticorpos anti-insulina ($p = 0,492$) e sequência de administração ($p = 0,114$). A dose de insulina ao final do período de titulação foi de $28,6 \pm 11,9$ U/d no grupo que iniciou com Glargilin® e $31,7 \pm 14,1$ U/d no grupo que iniciou com Lantus® ($p = 0,031$). A troca entre os grupos não acarretou ajuste da dose ($p = 0,699$). Não houve diferenças nos episódios de hipoglicemia sintomática ou confirmada entre os grupos.

Os estudos descritos a seguir foram realizados com o produto comparador Lantus® e constam na bula de Glargilin® de acordo com a nota de esclarecimento da ANVISA 002/2016.

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 2327 pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e 1563 pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Em geral, a insulina glargina manteve ou melhorou o nível de controle glicêmico medido pela glicohemoglobina e glicemia de jejum. Adicionalmente, menor número de pacientes utilizando insulina glargina relataram 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 ($n=1119$) 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 glicohemoglobina 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 glicohemoglobina. 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 glicohemoglobina, 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 glicohemoglobina 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 avaliada por 28 semanas. Insulina humana regular foi usada antes das refeições conforme a necessidade. Lantus[®] apresentou efetividade semelhante para administrações de insulina humana NPH uma ou duas vezes ao dia na redução da glicohemoglobina 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% versus 37,9%, p=0,0582) (Rosenstock et al. 2001).

Diabetes tipo 1 – pediátrico (vide tabela 2)

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[®] foi administrada uma vez ao dia ao deitar e a insulina humana NPH foi administrada uma ou duas vezes por dia. Efeitos semelhantes na glicohemoglobina 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 70mg/dL confirmadas por medições da glicose no sangue por punção digital (FSBG); outras medições FSBG <70mg/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, versus 33,0 para NPH) quanto durante a noite (2,38 episódios por paciente-ano, versus 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.

Resumo dos principais efeitos terapêuticos dos estudos clínicos

Tabela 1: Diabetes mellitus tipo 1 – adulto

População diabética	Tratamento	n ^a	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL) ^b	Hipoglicemia noturna ^c	Hipoglicemia severa ^d
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% ^g	0,9% ^g
	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) ^g	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) ^g	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 ^a	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL) ^b	Hipoglicemia noturna ^e	Hipoglicemia severa ^f
Insulina em combinação com agentes antidiabéticos orais						
Sem uso prévio de insulina	1 x Lantus [®]	222	8,34 (- 0,65)	126,5 (- 59,4)	9,5% ^g	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 [®]	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 [®]	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 [®]	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%

a = Número de voluntários randomizados e tratados

b = Conversão de glicemia de jejum, mmol/L x 18 = mg/dL

c = 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-se até a glicemia de jejum; com a glicemia < 36 mg/dL (2,0 mmol/L); do mês 2 ao final do estudo

d = 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

e = 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-se até a glicemia de jejum; do mês 2 ao final do estudo

f = 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

g = p < 0,05; Lantus[®] comparada à insulina humana NPH

Tabela 2: Diabetes mellitus tipo 1 – pediátrica

População diabética	Tratamento	n ^a	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL) ^b	Hipoglicemia noturna ^e	Hipoglicemia severa ^f
Uso prévio de regime com insulina basal uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x Lantus®	106	9,15 (0,52)	179,8 (- 23,2)	3,8% ^g	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®	68	8,55 (0,05)	159,7 (- 22,1)	5,9% ^g	10,3% ^g
	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[®] 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[®] administrada em diferentes horários do dia, resultou em controle glicêmico equivalente àquele obtido quando administrado antes de dormir.

A segurança e eficácia da Lantus[®], 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[®] administrada antes do café da manhã foi no mínimo tão efetivo na redução da hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) quanto Lantus[®] administrada antes de dormir ou insulina humana NPH administrada antes de dormir. Vide tabela 3 a seguir.

Tabela 3: Flexibilização da dose diária de Lantus® em diabetes mellitus tipo 1 (estudo G) e tipo 2 (estudo H)

Duração do tratamento	Estudo G – 24 semanas			Estudo H – 24 semanas		
Tratamento em combinação 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
HbA1c						
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 (U)						
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 (U)				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 HbA1c > 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 4 a seguir (Riddle, M. C. 2003).

Tabela 4: 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 HbA1c 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 HbA1c $\leq 7,0\%$ (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 A1c $\leq 7,0\%$ 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 ^{a,b} (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 ao tratamento	63/502 (12,5%)	71/487 (14,6%)	- 2,10 (2,14%)	- 6,29% a 2,09%

a: Diferença = Lantus® - NPH

b: utilizando um modelo linear generalizado (SAS GENMOD) com tratamento e estado basal HbA1c 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 = 6264), 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 HbA1c 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 HbA1c 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 (< 95mg/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 2,2kg maior no grupo Lantus[®] do que no grupo com tratamento padrão.

O objetivo primário deste estudo foi examinar o efeito do Lantus[®] em dois desfechos de eficácia coprimários 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 coprimário, 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 coprimários, são disponibilizados nas duas tabelas a seguir.

Tabela 5: ORIGIN: Hazard Ratio para os desfechos primários e secundários

	Lantus® n = 6264	Tratamento padrão n = 6273	Lantus® x Tratamento padrão
	Participantes com eventos N (%)	Participantes com eventos N (%)	Hazard Ratio (95% CI)
Desfechos primários			
Morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio (MI) ou acidente vascular não-fatal	1041 (16,6)	1013 (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	1792 (28,6)	1727 (27,5)	1,04 (0,97 – 1,11)
Desfechos secundários			
Mortalidade por todas as causas	951 (15,2)	965 (15,4)	0,98 (0,90, 1,08)
Desfecho microvascular composto*	1323 (21,1)	1363 (21,7)	0,97 (0,90, 1,05)
Componentes de desfecho coprimário			
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 6: Taxa de incidência de diabetes ao final do estudo pelo Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) *

Tratamento (N)	Lantus® (6264)	Tratamento padrão (6273)
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 (GJA ou TGA) no início do estudo, 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.

Os seguintes estudos demonstraram a flexibilidade de dose: Estudo G: “A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes.” (Hamann, A. 2003) e Estudo H: “Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial.” (Fritsche, A. 2003).

Outros estudos também demonstraram a eficácia da Lantus®: “The Treat to Target Trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients.” (Riddle, M. C. 2003); “Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes.” (Ratner, R.E. 2000); “Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with

bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes.” (Yki-Jarvinen, H. 2000); “Glycemic control with insulin glargine in patients with type 2 diabetes is safely maintained in long-term exposure.” (Karacovsky-Bielec, G. 2002); “Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin.” (Rosenstock, J. 2001); “Improved metabolic control with type 1 and type 2 diabetes following the initiation/switching to insulin glargine in clinical practice.” (Schreiber, S.A. 2002).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Glargilin[®] é um antidiabético que contém insulina glargina. A insulina glargina é uma insulina humana análoga produzida por tecnologia de DNA-recombinante, utilizando *Escherichia coli* (cepa K12) como organismo produtor.

Glargilin[®] é uma insulina humana análoga desenhada para ter baixa solubilidade em pH neutro. Em pH 4 [como na solução injetável de Glargilin[®]], é completamente solúvel. Após ser injetada no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, levando a formação de micro-precipitados do qual pequenas quantidades de insulina glargina são liberadas continuamente, levando a um perfil de concentração / tempo previsível, sem pico e suave, com duração de ação prolongada, que suporta a administração uma vez ao dia.

A insulina glargina é metabolizada em dois metabólitos ativos M1 e M2 (vide “Propriedades Farmacocinéticas”). Ligação ao receptor de insulina: os estudos in vitro indicam que a afinidade da insulina glargina e de seus metabólitos M1 e M2 ao receptor da insulina em humanos é similar àquela da insulina humana.

Ligação ao receptor IGF-1: a afinidade da insulina glargina ao receptor IGF-1 humano é aproximadamente 5 a 8 vezes maior que a da insulina humana (mas aproximadamente 70 a 80 vezes menor que àquela do IGF-1), enquanto que M1 e M2 se ligam ao receptor IGF-1 com uma afinidade um pouco menor comparada a insulina humana.

A concentração terapêutica total de insulina (insulina glargina e seus metabólitos) encontrada em pacientes com diabetes tipo 1 foi acentuadamente menor que aquela que seria requerida para ocupação máxima de metade dos receptores IGF-1 e a subsequente

ativação da via proliferativa mitogênica iniciada pelo receptor IGF-1. As concentrações fisiológicas do IGF-1 endógeno podem ativar a via proliferativa mitogênica; entretanto, as concentrações terapêuticas encontradas na terapia com insulina, incluindo a terapia com insulina glargina, são consideravelmente menores que as concentrações farmacológicas requeridas para ativar a via IGF-1.

A atividade fundamental da insulina, incluindo insulina glargina, é a regulação do metabolismo da glicose. A insulina e seus análogos diminuem os níveis glicêmicos estimulando a captação da glicose periférica, especialmente pelo músculo esquelético e tecido adiposo, e pela inibição da produção da glicose hepática. Insulina inibe a lipólise no adipócito, inibe a proteólise e aumenta a síntese proteica.

Propriedades Farmacocinéticas: o $t_{1/2}$ de Glargilin[®] é de alguns minutos, similar a outras insulinas.

As características de ação da insulina dependem da sua taxa de liberação. Dentre sujeitos sadios ou diabéticos para os quais insulina glargina é subcutaneamente injetada, ela é liberada mais lentamente e tem duração mais prolongada da ação que insulina NPH, e não apresenta um pico pronunciado, portanto, insulina glargina tem função estável e de longa duração na redução dos níveis de glicose sanguíneos, seu tempo de ação pode alcançar até 24 horas.

Se administrada subcutaneamente uma vez ao dia, as concentrações séricas de insulina podem alcançar estado estável 2~4 dias após a primeira injeção.

A absorção de insulina glargina é afetada pela tecnologia de injeção, dieta, exercício ou doenças. Portanto, o efeito de redução de glicose pode variar entre indivíduos e/ou no próprio indivíduo.

O estudo de fase 1, de clamp euglicêmico comparativo de farmacocinética e farmacodinâmica de Glargilin[®] versus o produto biológico comparador (Lantus[®], Sanofi-Aventis), foi realizado em 16 voluntários sadios. A técnica de clamp euglicêmico utilizou dose de 0,4U/kg de cada insulina. As concentrações plasmáticas de ambas as insulinas mostraram atividade metabólica constante durante 24h ($P < 0,05$). Não houveram diferenças significativas entre as INS-AUC0-24h, INS-Cmax e INSTmax entre as duas preparações de glargina ($P > 0,05$). Os resultados mostraram que Glargilin[®] e Lantus[®] são bioequivalentes.

Dados pré-clínicos de segurança: dados pré-clínicos não mostram risco para humanos baseado em estudos convencionais de farmacodinâmica primária, farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e toxicidade de dose repetida, assim como imunogenicidade.

Toxicidade genética

A insulina glargina não foi mutagênica em testes para detecção de mutações genéticas em bactérias e células de mamíferos (teste de Ames e HGPRT) e em testes para detecção de aberrações cromossômicas (citogenética *in vitro* em células V79 e *in vivo* em hamsters chineses).

Toxidade reprodutiva

Ratas receberam insulina glargina subcutânea (SC) antes do acasalamento para a gravidez, a dose atingiu 0,36 mg/kg/d. Coelhas grávidas receberam 0,072 mg/kg/d SC durante a organogênese, que é respectivamente cerca de 7 vezes e 2 vezes a dose inicial subcutânea recomendada em humanos de 10U/d (0,008mg/kg/d). O efeito da insulina glargina em ratos e coelhos não é significativamente diferente da insulina humana. No grupo da dosagem alta, duas de cinco ninhadas de coelhos apresentaram dilatação ventricular. A fertilidade e o desenvolvimento embrionário inicial não foram anormais. No teste combinado de fertilidade do rato, pré-natal e pós-parto, os ratos receberam insulina glargina SC 0,36 mg/kg/d, calculada em mg/m², que é 7 vezes a dose inicial humana subcutânea recomendada de 10U/d (0,008 mg/kg/d). Neste teste pode-se observar toxicidade materna relacionada à dose causada pela hipoglicemia, incluindo morte. Consequentemente, uma redução da taxa de procriação ocorreu apenas no grupo de alta dose. Efeitos semelhantes foram observados com insulina NPH.

Carcinogênese

Em camundongos e ratos, estudos padrão de carcinogenicidade de dois anos com insulina glargina foram realizados em doses de até 0,455 mg/kg, que foi aproximadamente 5 e 10 vezes a dose inicial humana SC recomendada de 10U/dia (0,008 mg/kg/d). Os histiocitomas foram encontrados nos locais de injeção em ratos e camundongos machos em grupos contendo veículos ácidos e são considerados uma resposta à irritação e inflamação crônica do tecido em roedores. Estes tumores não foram encontrados em animais fêmeas, em grupos de controle de solução salina ou comparadores de insulina usando um veículo diferente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Glargin® é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade à insulina glargina ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

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 (hipoglicemia ou hiperglicemia). 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 hiper 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 hipo 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.

As doenças intercorrentes, particularmente a infecção, geralmente resultam no aumento da dose de insulina.

Os pacientes devem ser instruídos a realizar a rotação contínua do local da injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia (alteração na distribuição de gordura no subcutâneo, neste caso, causado pela aplicação da medicação repetidas vezes no mesmo local) e amiloidose cutânea localizada (depósito de amiloide, uma substância que surge de lesões na pele). Há um risco potencial de absorção retardada de insulina e piora do controle glicêmico após injeções de insulina em locais com essas reações. Foi relatado

que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada resultou em hipoglicemia (diminuição da taxa de açúcar no sangue). O monitoramento da glicose no sangue é recomendado após a mudança no local da injeção, e o ajuste da dose dos medicamentos antidiabéticos pode ser considerado (vide “9. Reações adversas”).

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 contra-regulatórias foram similares após administração intravenosa de insulina glargina e insulina humana tanto em voluntários sadios 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 (vide “6. 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 (vide “6. Interações Medicamentosas”).

Hipoglicemia pode ser corrigida geralmente pela ingestão imediata de carboidrato. Pelo fato de a 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.

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.

Gravidez e lactação:

Não há nenhum estudo clínico controlado com o uso de insulina glargina em mulheres grávidas. Um amplo número (mais de 1000 resultados de gravidez retrospectiva e prospectiva) de gestantes expostas ao produto referência Lantus®, determinado por dados de Farmacovigilância 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 (Lantus®) 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 necessário.

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.

Ajustes das doses de insulina, dieta ou ambos podem ser necessários em mulheres que estão amamentando.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadoras para se evitar as reações hipoglicêmicas.

Crianças: Glargilin® pode ser administrada em crianças com 2 anos de idade ou mais. Ainda não foi estudada a administração de insulina glargina em crianças abaixo de 2 anos de idade. O perfil de segurança para pacientes menores de 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 de idade.

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.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Como resultado de hipoglicemia, hiperglicemia ou visão prejudicada (vide “9. 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 tomarem precauções para evitarem 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Várias substâncias afetam o metabolismo da glicose e podem requerer ajuste da dose de insulina e particularmente monitorização cuidadosa.

Um aumento no efeito de redução de glicemia e na susceptibilidade à hipoglicemia pode ocorrer no uso concomitante de, por exemplo: antidiabéticos orais, inibidores da ECA, salicilatos, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inibidores da MAO, pentoxifilina, propoxifeno e antibióticos sulfonamídicos.

Uma diminuição no efeito de redução de glicemia pode ocorrer com o uso concomitante de corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpatomiméticos (como epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagon, isoniazida, derivados da fenotiazina, somatropina, hormônios da tireoide, estrógenos e progestágenos (por exemplo: em contraceptivos orais), inibidores da protease e medicações antipsicóticas atípicas (por exemplo, olanzapina e clozapina).

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

Além disso, sob a influência de medicamentos simpatolíticos como, por exemplo, beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais de contra regulação adrenérgica podem ficar reduzidos ou ausentes.

Casos de insuficiência cardíaca com pioglitazona foram relatados quando utilizada em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca.

Se a pioglitazona for usada em combinação com a injeção de insulina glargina recombinante, devem ser observados sintomas e sinais de insuficiência cardíaca, como ganho de peso e edema. Se algum sinal de doença cardíaca piorar, a pioglitazona deve ser descontinuada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Canetas não abertas:

Glargin® caneta descartável deve ser armazenada em temperatura entre 2 e 8°C e não deve ser congelada ou mantida próxima da bandeja de gelo do refrigerador. Este produto

deve ser mantido longe da luz e calor. Antes de utilizar a caneta, mantê-la à temperatura ambiente por 1 a 2 horas.

Prazo de validade: 36 meses após a data de fabricação

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.

Canetas em uso:

Após aberto, válido por 4 semanas (28 dias), protegido da luz e do calor.

Conservar em temperatura ambiente até 30°C. As canetas em uso não devem ser armazenadas sob refrigeração.

Descartar o produto caso tenha congelado. Descartar as canetas mantidas fora da refrigeração após 28 dias.

Características físicas e organolépticas

Solução incolor estéril.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Glargin® é administrada por injeção tecidual subcutânea. Não deve ser administrada intravenosamente.

Dentro de uma determinada área de injeção (abdome, coxa ou deltoide), deve ser escolhido um local diferente para cada injeção, para reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada. Não aplicar em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada (vide “5. Advertências e precauções” e “9. Reações adversas”). A absorção de insulina glargina não é diferente entre as áreas de injeção subcutânea do abdome, coxa ou deltoide. 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.

Instruções para uso da caneta descartável Glargilin®

Por favor, leia completamente estas instruções de uso e siga as instruções cuidadosamente antes de utilizar sua caneta descartável Glargilin®, mesmo que você tenha usado um dispositivo de caneta de injeção semelhante anteriormente.

Só utilize a caneta conforme indicação do seu médico.

Glargin® apresenta-se em refis lacrados nas canetas injetoras descartáveis.

Inspeccionar a caneta antes do uso. Somente utilizar se a solução estiver clara, incolor, sem a presença de partículas visíveis e se estiver com a consistência de água. Por não ser suspensão, não é necessária a ressuspensão antes do uso.

Glargin® não deve ser misturada ou diluída com qualquer outra insulina, pois existe risco de alterar o perfil de tempo/ação de Glargin® ou causar a sua precipitação.

Não use qualquer outro tipo de insulina sem a orientação médica.

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

A caneta preenchida de Glargin libera dosagens de 1 a 60 unidades, de 1 em 1 unidade. Cada caneta contém múltiplas doses.

Informação importante

- Só use a caneta depois de ter recebido treinamento adequado do seu profissional de saúde.
- Sempre descarte a caneta em conformidade com os regulamentos locais depois de tê-la usado.
- Utilize sempre uma nova agulha na caneta para cada injeção.
- Mantenha sempre a caneta tampada quando não estiver utilizando-a.
- Sempre verifique a data de validade antes de usar.
- Esta é uma caneta de injeção descartável preenchida de dose múltipla e de dose variável.
- Para limpar a caneta, um pano úmido é suficiente.
- Substitua a agulha da caneta após cada utilização e não guarde a caneta com a agulha conectada.
- Guarde este folheto para consulta futura.

Características técnicas

Cada caneta contém um total de 300 unidades de insulina. Você pode ajustar dosagens de 1 a 60 unidades de 1 em 1 unidade. Cada caneta contém múltiplas doses.

Contato

Se você tiver quaisquer dúvidas ou problemas relacionados com a caneta, consulte o seu médico e/ou entre em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor da BIOMM S.A. 0800-057-2466.

Desenho



Advertências

Informações importantes de risco

Se as seguintes instruções não forem observadas, há o risco de receber uma dose incorreta de medicação. Se você tiver alguma dúvida sobre a sua saúde, consulte o seu médico imediatamente.

Para garantir a manipulação correta

- As crianças somente devem utilizar a caneta para auto-injeção se tiverem atingido a idade de 7 anos e estiverem sendo supervisionadas por adultos treinados com experiência em seu uso.
- A caneta não deve ser usada por pacientes cegos ou deficientes visuais sem a assistência de pessoas com treinamento adequado.
- Armazenar a caneta fora do alcance das crianças e quaisquer outras pessoas que não estão familiarizadas com o manuseio adequado.
- Se você não entender ou não for capaz de executar um passo que é descrito no manual de instruções, entre em contato com seu médico ou o Serviço de Atendimento ao Consumidor da BIOMM S.A. através do telefone 0800-057-2466.
-

Para assegurar o uso correto

- Só utilize a caneta com o tratamento que foi prescrito pelo seu médico. Siga as instruções dadas pelo seu médico sobre as partes adequadas do seu corpo para a injeção. Quaisquer alterações devem ser feitas sob a supervisão de um médico.
- Antes de usar a caneta, verifique visualmente a caneta, para garantir que não esteja danificada.
- Evite a transmissão de doenças, usando a caneta e agulhas da caneta apenas por uma pessoa.
- Evite dobrar ou quebrar a agulha da caneta. Uma vez que a agulha da caneta foi inserida na pele, não mude o ângulo da injeção. Alterar o ângulo pode dobrar ou quebrar a agulha da caneta. Uma agulha da caneta dobrada ou quebrada pode ficar presa no corpo ou ficar completamente sob a pele. Se uma agulha

quebrada da caneta ficar presa no corpo ou ficar sob a pele, procure ajuda médica imediatamente.

- Nunca submeta a caneta a temperaturas extremas, luz solar direta e condições de muito frio (por exemplo: dentro de um carro ou um congelador).
- Não deixe cair a caneta e não bata contra superfícies duras. Caso contrário, um teste funcional deve ser realizado antes da utilização da caneta novamente.
- Não mergulhe a caneta na água ou em qualquer outro líquido. Manuseie a caneta com cuidado.
- Nunca use a caneta se você tiver dúvidas sobre o seu adequado manuseio.
- Nunca aplique força excessiva na caneta. Nunca tente ultrapassar uma interrupção induzida pelo dispositivo através da aplicação de força. A caneta pode ser danificada e não funcionar adequadamente.
- Nunca tente você mesmo, reparar uma caneta danificada. Se a caneta estiver danificada, contate o Serviço de Atendimento ao Consumidor da BIOMM S.A. 0800-057-2466

Informações Adicionais

Indicadores sonoros e táteis

Sua caneta apresenta indicadores sonoros e táteis ao definir a dose. Para cada unidade do medicamento que é adicionada à dose ou corrigida, é percebido um clique audível e tátil de resistência.

Agulhas compatíveis da caneta

Compatível com as principais agulhas disponíveis no mercado.

Descarte

Descarte a agulha de forma segura, conforme regulamentações locais e como orientado pelo médico.

Descarte a caneta após o carpule (refil) estar vazio. Você pode descartar a caneta de acordo com os regulamentos locais sobre resíduos ou juntamente com o lixo doméstico.

Como Aplicar o Medicamento Glargilin® em Canetas Descartáveis

1ª etapa: Verificação da insulina

- A. Verifique o rótulo da caneta para certificar-se de que você está com a insulina correta.
- B. Remova a tampa da caneta.
- C. Verifique a aparência da insulina. Glargilin® é uma insulina límpida, incolor, se partículas sólidas e com consistência aquosa. Não use a caneta se a insulina estiver turva, com cor ou com partículas.

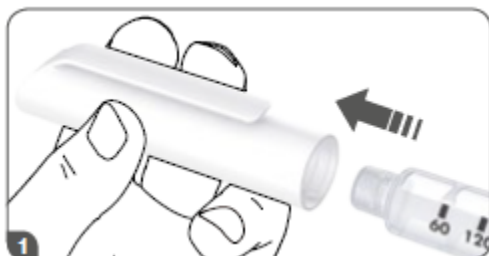
2ª etapa: Conectando a agulha na caneta

Use sempre uma agulha estéril nova para cada aplicação. Isso ajuda a prevenir contaminação e possíveis entupimentos da agulha.

Antes de utilizar a agulha, leia cuidadosamente as “Instruções de uso” que acompanham as agulhas.

As agulhas mostradas nas figuras são ilustrativas.

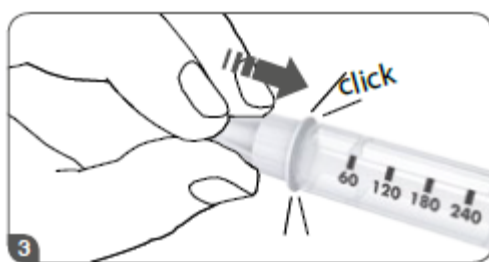
Limpe o lacre de borracha com álcool.



Retirar a tampa da caneta.



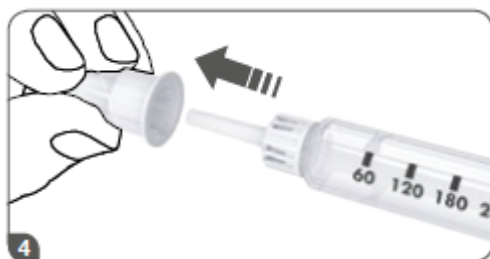
Retirar a película de proteção sobre a agulha.



Encaixar a agulha na caneta mantendo-a em linha reta.

Nota:

O encaixe firme está assegurado quando aparafusado, mesmo sem um limite de parada perceptível.



Retirar a tampa exterior da agulha inserida na caneta e guardá-la para uso após a injeção.



Retirar a proteção interior da agulha da caneta e descartá-la.

3ª etapa: Teste funcional

Importante:

Antes da primeira injeção, a caneta deve ser preparada de modo a remover as bolhas de ar do carpule (refil) para a dosagem exata e/ou para assegurar que a agulha não se encontre obstruída.



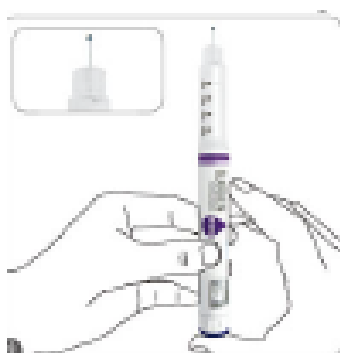
Selecionar uma dose de 2 unidades girando o botão de dose no sentido horário (2 cliques). Se necessário, a dose selecionada pode ser corrigida girando o botão de dose no sentido anti-horário.



Segurar a caneta na posição vertical (agulha da caneta apontada para cima). Tocar levemente com seu dedo no suporte do refil para permitir que subam as potenciais bolhas de ar de dentro do refil.

Nota

As bolhas de ar não estão sempre presentes. No entanto, este passo deve ser realizado para verificar o fluxo de medicamento através da agulha antes de cada injeção.



Pressionar o botão de pressão por todo o caminho até que uma resistência dura seja sentida para liberar a dose. O número '0' é visível no visor de exibição e se alinha com o indicador de dose.



Verificar se uma gotícula de líquido aparece na ponta da agulha inserida na caneta. Se não aparecerem gotas, repita as etapas 6-9 (teste funcional) até que uma gota apareça.

Importante: Caso nenhuma gota apareça depois de 5 tentativas, substitua a agulha da caneta (ver o passo 13) e repita o teste de funcionamento (ver as etapas de 6 -9).

4ª etapa: Seleção da dose

Você pode selecionar as dosagens de 1 em 1 unidade, sendo o mínimo 1 unidade e o máximo 60 unidades. Se você precisar de uma dosagem superior a 60, será necessário aplicar duas ou mais injeções.



Girar o botão de dose no sentido horário até que a dose prescrita se alinhe com o indicador de dose no visor. Se necessário, a dose pode ser corrigida girando o botão de dose no sentido anti-horário.

Importante:

Certifique-se de não apertar o botão de pressão durante o ajuste da dose para evitar a perda do medicamento.

Notas:

- Uma dose maior do que a quantidade de medicamento que existe na caneta não pode ser marcada.
- Se a dose for maior do que o volume existente de medicamento no carprele (refil), uma nova caneta deve ser usada para a dose remanescente.

5ª etapa: Injetando a dose

Ler as etapas 11 e 12, antes de proceder com a injeção.



Limpe a pele com um algodão embebido em álcool para limpar o local da injeção. Deixe o local da injeção secar antes de injetar a sua dose.

Segure a caneta de modo que o visor de exibição esteja visível durante a injeção. Aplique a agulha da caneta na pele e pressione o botão de pressão em todo o caminho até que uma parada dura seja sentida e o número '0' fique visível no visor de exibição e se alinhe com o indicador de dose.

Nota

Utilize a técnica de injeção recomendada pelo seu médico ou profissional de saúde.

6ª etapa: Segurando o botão injetor após a injeção



Assim que a dose completa tenha sido aplicada, mantenha o botão pressionado por mais 10 segundos. Em seguida, remova lentamente a caneta do local da injeção em um ângulo de 90°.

Nota

Manter o botão pressionado garante uma descarga completa da dose do medicamento.

Importante:

Não inclinar a caneta durante a injeção e remoção da pele para evitar danos pela agulha da caneta.

7ª etapa: Remoção e descarte da agulha

Sempre remova a agulha após cada aplicação e guarde a caneta sem nenhuma agulha afixada. Isto ajuda a prevenir:

- Contaminação e/ou infecção.
- Entrada de ar no reservatório da insulina e vazamento da insulina, o que pode provocar imprecisão da dosagem.



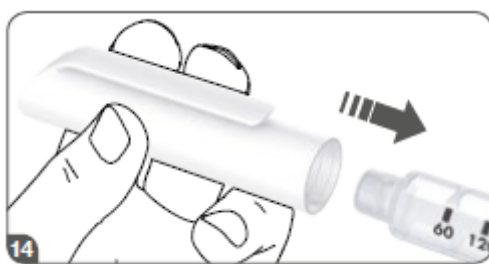
Substituir a tampa exterior da agulha com cuidado.

Desparafusar a agulha da caneta no sentido anti-horário e eliminar a agulha da caneta em segurança de acordo com os regulamentos locais ou orientação de seu médico.

Nota para profissionais de saúde

Sempre aderir aos regulamentos específicos que se aplicam a você em relação à substituição da tampa da agulha (recapeamento) e eliminação.

8ª etapa: Instalação da tampa da caneta



Fixar firmemente a tampa da caneta na caneta para proteção entre as administrações.

Perguntas mais frequentes

1. É necessário realizar o teste funcional antes de cada injeção?

- Sim. O teste funcional deve ser realizado para remover as bolhas de ar que se formam no carpule (refil) e para verificar o fluxo do medicamento através da agulha.

- Como em cada injeção uma nova agulha tem de ser usada, o teste funcional deve ser realizado antes de cada injeção.

2. Como eu sei que a injeção está completa?

- O botão está pressionado com firmeza em todo o caminho até que ele pare.
- O número '0' é visível no centro do visor do mostrador (*display*).
- Você lentamente contou até 10, enquanto você ainda está segurando o botão de pressão e a caneta-agulha ainda está em sua pele.

3. Por que eu tenho que contar até 10, mantendo o botão de pressão?

- Algumas gotas podem aparecer após o botão atingir a posição final.
- Segurando o botão por 10 segundos, a dose completa é injetada.

4. E se o botão de dose não puder ser conectado à dose necessária?

- O carpule (refil) da caneta pode não ter medicamento suficiente para aplicar a dose necessária.
- A caneta não permite uma dose maior ser pré-ajustada do que a que resta no carpule (refil).
- Injetar o medicamento residual e completar a dose com uma nova caneta, ou aplicar a dose completa com uma nova caneta.

Instruções para conservação

Se a sua caneta esteve sob refrigeração, retire-a da refrigeração de 1 a 2 horas antes da injeção para que atinja a temperatura ambiente. A injeção de insulina fria é mais dolorosa. Mantenha sua caneta fora do alcance das crianças.

Conservar em local frio (temperatura entre 2° e 8°C) até o primeiro uso. Não congelar. Evitar contato direto do produto com o compartimento do congelador ou pacotes congelados.

Após a retirada da caneta do ambiente frio para uso ou para reserva, você poderá utilizá-la por 28 dias. Durante esse período, a caneta pode ser armazenada seguramente à temperatura ambiente (até 30°C) e não deve ser armazenada em geladeira. Não utilize a caneta após esse período.

Não utilize a caneta após a data de vencimento gravada no rótulo da caneta ou no cartucho.

Proteja a caneta da luz e do calor.

Descarte sua caneta como orientado pelas autoridades sanitárias em local apropriado.

Manutenção

Projete sua caneta do pó e sujeira.

Você pode limpar a parte externa da sua caneta esfregando-a com um pano úmido.

Não molhe, lave ou lubrifique a caneta, pois pode danificá-la.

A caneta foi desenvolvida para funcionar precisa e seguramente. Ela deve ser manuseada com cuidado. Evite situações em que a caneta possa ser danificada. Se estiver preocupado com a possibilidade da caneta estar danificada, descarte-a e use uma nova.

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 Glargilin[®], 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 (vide “5. 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 do produto Lantus[®] com pacientes diabéticos tipo 2, sob tratamento com antidiabético oral, foi iniciada terapia com dose de 10 U de insulina glargina, 1 vez ao dia, e subsequentemente o tratamento foi ajustado individualmente.

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

Quando ocorrer a alteração de um tratamento com insulina intermediária ou uma insulina de longa-duração para um tratamento com Glargilin®, 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 U/mL uma vez ao dia, para insulina glargina 100U/mL uma vez ao dia, a dose inicial recomendada de insulina glargina 100 U/mL é de 80% da dose de insulina glargina 300 U/ml que será descontinuada.

Nos estudos clínicos realizados com o produto Lantus® quando os pacientes foram transferidos de insulina NPH uma vez ao dia ou insulina ultralenta para Lantus® (insulina glargina) administrada uma vez ao dia, a dose inicial utilizada foi geralmente inalterada (por exemplo: quantidade de unidades, U, da Lantus® por dia foi igual às U de insulina NPH). Para aqueles que foram transferidos de insulina NPH duas vezes ao dia para Lantus® uma vez ao dia, a dose inicial (U) foi geralmente reduzida em aproximadamente 20% (comparada com a dose total diária em U 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 Glargilin® e outras insulinas ou antidiabéticos orais.

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

Populações especiais

Crianças acima de 2 anos: assim como nos pacientes adultos, a dose de Glargilin® em 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 ≤ 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 de idade.

Uso em idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadoras para se evitar as reações hipoglicêmicas.

População com falência/comprometimento renal: a dose de insulina do paciente com comprometimento renal pode precisar ser reduzida devido ao metabolismo reduzido da insulina. A dose de insulina do paciente com falência renal pode precisar ser reduzida.

População com comprometimento hepático: a dose de insulina do paciente com comprometimento hepático pode precisar ser reduzida devido à baixa habilidade para gliconeogênese e metabolismo reduzido da insulina.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Hipoglicemia (muito comum > 1/10): 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 e/ou haja dieta e exercícios não-controlados 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 contra regulação adrenérgica. Geralmente, quanto mais rápido e maior o declínio na glicemia, mais acentuados são os fenômenos de contra regulação e os sintomas.

Reações do tecido cutâneo e subcutâneo (comum $> 1/100$ e $\leq 1/10$)

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 que a lipo-hipertrofia pode ocorrer em 1 a 2% dos pacientes, enquanto a lipoatrofia era incomum.

Amiloidose cutânea localizada ocorreu no local da injeção com insulinas. Hiperglicemia foi relatada com injeções repetidas de insulina em áreas de amiloidose cutânea localizada; hipoglicemia foi relatada com uma mudança repentina para um local de injeção não afetado.

A rotação contínua do local de injeção dentro de determinada área pode ajudar a reduzir ou evitar essas reações (vide “5. Advertências e Precauções”).

Local da injeção (comum $> 1/100$ e $\leq 1/10$) e reações alérgicas (rara $> 1/10.000$ e ≤ 1.000): 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.

Visão (rara $> 1/10.000$ e ≤ 1.000): 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 amaurose.

Outras reações (raras $> 1/10.000$ e ≤ 1.000 ou muito raras $\leq 0,01\%$): 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 (Pode acometer até 1 em 100 pessoas), 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 ≤ 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.

As reações adversas reportadas no pós-comercialização do medicamento comparador (Lantus[®]) incluem relativamente com maior frequência em crianças e adolescentes (≤ 18 anos) que nos adultos: reações no local da injeção e reações na pele (rash, urticária).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas: a superdose com insulina, relacionada com a ingestão de alimentos, consumo de energia ou ambos, pode levar a hipoglicemia severa e algumas vezes prolongada e apresentar risco de vida.

Checar a glicemia frequentemente.

Tratamento: episódios leves de hipoglicemia podem geralmente ser tratados com carboidratos por via oral. Os ajustes da dose, padrões de alimentação, ou atividade física podem ser necessários.

Episódios mais severos culminando em coma, convulsões ou danos neurológicos podem ser tratados com glucagon (intramuscular ou subcutâneo) ou solução de glicose intravenosa concentrada. A ingestão sustentada de carboidrato e observação podem ser necessárias devido à possibilidade de recorrência de hipoglicemia após aparente recuperação clínica.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3348.0001

Importado e registrado por: Biommm S/A

Avenida Regent, nº 705, Alphaville Lagoa dos Ingleses, Nova Lima – MG, Brasil.

CEP 34018-000

CNPJ: 04.752.991/0001-10 - Indústria Brasileira.

Produzido e embalado por: Gan&Lee Pharmaceuticals, Pequim – China.

Ou

Importado, registrado e embalado por: Biommm S/A

Avenida Regent, nº 705, Alphaville Lagoa dos Ingleses, Nova Lima – MG, Brasil.

CEP 34018-000

CNPJ: 04.752.991/0001-10 – Indústria Brasileira

Produzido por: Gan&Lee Pharmaceuticals, Pequim – China.

Ou

Registrado e produzido por: Biommm S/A

Avenida Regent, nº 705, Alphaville Lagoa dos Ingleses, Nova Lima – MG, Brasil. CEP

34018-000

CNPJ: 04.752.991/0001-10 – Indústria Brasileira

SAC 0800-057-2466

www.biommm.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Ou

USO SOB PRESCRIÇÃO. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/04/2024.

Foi atualizada conforme bula do medicamento comparador aprovada pela ANVISA em 03/02/2021.

G&L Abr/21 LG02-PI-05

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/08/2024	1196742/24-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/11/2023	1207806/23-9	11930 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior	02/04/2024	VP: DIZERES LEGAIS VPS: DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/ML - apresentação Unopen – YDS A2
19/09/2022	4709414/22-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/01/2022	0260538/22-4	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	19/09/2022	VP: ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL
02/12/2021	4743050/21-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de	02/12/2021	4743050/21-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto	02/12/2021	VP: -DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES VPS: -DIZERES LEGAIS -ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES		
27/07/2021	2931765/21-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/07/2021	2553166/21-4	70698 - AFE/AE - Alteração - Responsável Técnico (Automático) - Exceto Farmácia e Drogeria	01/07/2021	VP: DIZERES LEGAIS VPS: DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL
26/03/2021	1170103/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: - QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?; - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?;	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							- COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; - CONTRAINDICAÇÕES; - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; - POSOLOGIA E MODO DE USAR; - REAÇÕES ADVERSAS.		
26/03/2021	1170103/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial	15/03/2021	1005596/21-7	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de	N/A	VP/VPS: - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		de Texto de Bula – RDC 60/12			instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)				
26/03/2021	1670041/20-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2020	1670041/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/05/2020	VP: - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO; - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES. - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS VPS: - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL
26/03/2021	1170103/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2020	1510167/20-3	1688 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	03/09/2020	VP/VPS: - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/03/2021	1670041/20-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/05/2019	0394051/19-9	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula Relacionada a Dados Clínicos	24/04/2020	VPS: - RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL
26/03/2021	1670041/20-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/12/2019	3556144/19-1	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	20/04/2020	VP: - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL
26/03/2021	1170103/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2018	0912244/18-3	1519 Produto Biológico - Inclusão De Nova Apresentação Comercial	24/06/2019	Bula referente ao registro inicial da apresentação comercial canetas	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL
26/03/2021	1170103/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial	19/09/2018	0909992/18-1	1688 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão do Local de Fabricação do	10/06/2019	VP/VPS: - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		de Texto de Bula – RDC 60/12			Produto em sua Embalagem Secundária				
26/03/2021	1170103/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/06/2015	0517195/15-4	10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	09/07/2018	Bula referente ao registro inicial (sem a apresentação canetas aplicadoras)	VP/VPS	Refil carpule 100UI/mL

GLARGILIN®
(insulina glargina)

BIOMM S.A.
Solução injetável
100 U/mL

Carpule acoplado à caneta descartável modelo GanGan XLB02A

Bula para o profissional de saúde**Glargilin®**

insulina glargina

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 100 unidades/mL.

Está disponível em embalagem contendo 1 caneta descartável modelo GanGan XLB02A preenchida com 3 mL de solução injetável.

USO SUBCUTÂNEO**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS.****COMPOSIÇÃO**

Cada mL contém 100 unidades de insulina glargina derivada de DNA* recombinante (equivalente a 3,64 mg).

Excipientes: metacresol, glicerol, cloreto de zinco, água para injetáveis, ácido clorídrico (ajuste de pH) e hidróxido de sódio (ajuste de pH).

* DNA = ácido desoxirribonucleico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Glargilin® é indicada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 em adultos e para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1 em adultos e crianças com 2 anos de idade ou mais que necessitem de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Glargilin® é um medicamento biológico desenvolvido pela via de comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento clínico do produto foi projetado para mostrar comparabilidade entre Glargilin® e o medicamento comparador Lantus®, com base em:

Estudo de Fase I de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, cruzado, de dose única, randomizado, duplo-cego que avaliou o perfil farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD) da injeção de insulina glargina da Gan & Lee (Glargilin®) em comparação com o medicamento comparador - Lantus® com 41 pacientes DM1.

Estudo de fase 3 de não-inferioridade de Eficácia e Segurança, realizado em 278 pacientes diabéticos do tipo 2, no qual 139 receberam Glargilin®.

Um terceiro estudo, também tendo como desfechos eficácia e segurança em pacientes diabéticos do tipo 2, coletou dados sobre imunogenicidade, comparativos entre Glargilin® e o medicamento comparador Lantus®.

Estudo de Fase I realizado com o produto GLARGILIN®:

Foi realizado entre 2015 e 2016 um estudo de Fase I de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, cruzado, de dose única, randomizado, duplo-cego que avaliou o perfil farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD) da injeção de insulina glargina da Gan & Lee (Glargilin®) em comparação com o medicamento comparador - Lantus®. Quarenta e um (41) pacientes DM1 foram incluídos e receberam ambas as insulinas em desenho cruzado. O desenho cruzado foi escolhido para reduzir a variabilidade entre os indivíduos, permitindo que cada paciente servisse como seu próprio controle. A dose do medicamento de estudo administrada (0,4 U/kg) provoca uma resposta robusta em indivíduos com DM1 [Heise et al. 2004] e é consistente com as informações de prescrição para Lantus®.

O estudo de clamp é a técnica padrão-ouro para avaliação de bioequivalência de insulinas, conforme determinado pelo Guia da EMA para o desenvolvimento de insulinas bioequivalentes e recomendado pela ANVISA.

Os desfechos primários deste estudo foram escolhidos com base na orientação da EMA e ANVISA [EMA 2015; ANVISA 2015], indicando que a AUC e $C_{\max}$ são parâmetros-chave para estabelecer a bioequivalência de PK e PD e a similaridade dos produtos foi satisfatoriamente comprovada.

Neste estudo, a bioequivalência foi definida como o IC de 90% ou 95% da razão da média geométrica do LS para cada parâmetro de PK ou PD, respectivamente, estando totalmente contido dentro do intervalo de 0,8 a 1,25.

Notavelmente, a bioequivalência da PK foi demonstrada para a AUC_{0-24} , $AUC_{0-\infty}$ e $C_{\max}$. Com base na relação dos valores da AUC de 0-12 e 12-24 horas para a concentração sérica de insulina e GIR, respectivamente, os perfis de PK e PD de Glargilin® sustentam um perfil PK / PD comparativamente uniforme.

Com base na razão dos valores da AUC de 0-12 e 12-24 horas para a concentração sérica de insulina e o GIR, respectivamente, os perfis de PK e PD de Glargilin® foram verificados acima da duração do período de observação, suportando um perfil de PK/PD relativamente sem pico.

Em resumo, no estudo de fase 1 de PK e PD, Glargilin® demonstrou bioequivalência em relação à Lantus® para ambos os desfechos primários de PK (AUC_{ins} e $C_{\max}$) e no desfecho primário de PD ($GIR_{\max}$).

Os perfis médios de PK/PD foram similares entre Glargilin® e Lantus®.

Glargilin® foi bem tolerada, sem maiores achados de segurança.

Estudos de Fase III realizados com o produto GLARGILIN®:

Diabetes tipo 2

O estudo de fase 3 de não-inferioridade comparativo, aberto, randomizado em grupos paralelos para avaliar eficácia e segurança de Glargilin® *versus* Lantus® em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 não controlada com terapia com antidiabéticos orais, comprovou a não inferioridade de Glargilin®. Após concluída a visita de recrutamento, 278 sujeitos entraram no estudo comparativo de 24 semanas e foram randomizados para o grupo Glargilin® ou grupo Lantus® em razão 1:1. O critério primário de eficácia neste estudo foi comparar a alteração no HbA1c do basal para o período de tratamento de 24

semanas nos dois grupos de tratamento. Critérios secundários de eficácia incluíram comparação da glicose sanguínea média nos dois grupos (8 pontos de tempo de valor de glicose sanguínea em 24 horas), comparação da glicose sanguínea em jejum do basal para o desfecho nos dois grupos de tratamento e comparação da taxa de incidência de hipoglicemia nos dois grupos de tratamento.

Com relação à variável primária de eficácia, ao final da semana 24, HbA1c teve uma redução significativa de 0,72% no grupo Glargilin® e 0,64% no grupo Lantus®, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos na população por protocolo. Resultados similares foram observados para a população total de análise. Para determinar não-inferioridade, um intervalo de confiança unilateral de 95% sobre a diferença de HbA1c de Lantus®-Glargilin® foi calculado. Como o limite inferior do intervalo de confiança sobre a diferença em HbA1c em Lantus® - Glargilin® é maior que o valor clinicamente significativo de ~0,5, concluiu-se que Glargilin® é não inferior à Lantus®. Com relação aos parâmetros secundários de eficácia, a glicose sanguínea em jejum teve redução significativa de 20,1% no grupo Glargilin® e 19,7% no grupo Lantus® ao final da semana 24 do período de tratamento, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. A mudança na glicose sanguínea do basal para o período de tratamento de 24 semanas foi calculada em cada um dos 8 pontos de tempo. Perfil de glicose sanguínea mostrou que a terapia com Glargilin® em Lantus® reduziu glicose sanguínea em todos os pontos de tempo, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. 8,8% dos sujeitos no grupo Lantus® tiveram eventos de hipoglicemia, significativamente mais comparados com os 2,4% no grupo Glargilin® ao final da semana 2 de tratamento. Ao final da semana 12, os eventos hipoglicêmicos foram significativamente maiores no grupo Lantus® (13,6%) do que no Glargilin® (5,5%). Ao final da semana 20 e 24, as proporções de casos de eventos hipoglicêmicos foram maiores no grupo Lantus® do que no Glargilin® porém sem significância estatística.

A eficácia de Glargilin® foi ainda avaliada por meio de um estudo clínico multicêntrico aberto, randomizado, comparativo com duplo cruzamento em 70 pacientes com diabetes tipo 2 e com duração de 28 semanas.

Dados de eficácia primária são valores de HbA1c no basal e no desfecho (16 semanas e 28 semanas de tratamento). Valor inicial de hemoglobina glicada na população por protocolo foi de $9,0 \pm 1,6\%$ (mediana 9,0% e faixa interquartil 7,8-10,7%). Após 4 meses

de terapia, independentemente do tipo de insulina administrado, o nível de hemoglobina glicada diminuiu de maneira estatisticamente significativa para $7,9 \pm 1,4\%$ (mediana 7,7% faixa interquartil 6,8-8,8%) $p=0,000001$, sem mudanças significativas no mês 7 de terapia após troca da insulina – $8,2 \pm 1,6\%$ (mediana 7,9% faixa interquartil 6,8-9,5%) $p=0,214$. No desfecho (28ª semana de terapia) valores de hemoglobina glicada nos pacientes do grupo 1 (troca de Glargilin® pra Lantus®) constituíam $8,1 \pm 1,5\%$ (mediana 7,7 faixa interquartil 6,8-9,0%), enquanto no grupo 2 (troca de Lantus® para Glargilin®) $8,3 \pm 1,7\%$ (mediana 8,0% faixa interquartil 6,1-11,0%); estes valores foram significativamente melhores que os obtidos “antes do tratamento” ($p<0,001$), mas não houve diferenças ($p=0,356$).

Não houve diferenças entre os grupos em relação à produção de anticorpos anti-insulina ($p = 0,492$) e sequência de administração ($p = 0,114$). A dose de insulina ao final do período de titulação foi de $28,6 \pm 11,9$ U/d no grupo que iniciou com Glargilin® e $31,7 \pm 14,1$ U/d no grupo que iniciou com Lantus® ($p = 0,031$). A troca entre os grupos não acarretou ajuste da dose ($p = 0,699$). Não houve diferenças nos episódios de hipoglicemia sintomática ou confirmada entre os grupos.

Os estudos descritos a seguir foram realizados com o produto comparador Lantus® e constam na bula de Glargilin® de acordo com a nota de esclarecimento da ANVISA 002/2016.

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 2327 pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e 1563 pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Em geral, a insulina glargina manteve ou melhorou o nível de controle glicêmico medido pela glicohemoglobina e glicemia de jejum. Adicionalmente, menor número de pacientes utilizando insulina glargina relataram 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 ($n=1119$) 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 glicohemoglobina 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 glicohemoglobina. 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 glicohemoglobina, 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 glicohemoglobina 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 avaliada por 28 semanas. Insulina humana regular foi usada antes das refeições conforme a necessidade. Lantus® apresentou efetividade semelhante para administrações de insulina humana NPH uma ou duas vezes ao dia na redução da glicohemoglobina 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% versus 37,9%, p=0,0582) (Rosenstock et al. 2001).

Diabetes tipo 1 – pediátrico (vide tabela 2)

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® foi administrada uma vez ao dia ao deitar e a insulina humana NPH foi administrada uma ou duas vezes por dia. Efeitos semelhantes na glicohemoglobina 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 70mg/dL confirmadas por medições da glicose no sangue por punção digital (FSBG); outras medições FSBG <70mg/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, versus 33,0 para NPH) quanto durante a noite (2,38 episódios por paciente-ano, versus 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.

Resumo dos principais efeitos terapêuticos dos estudos clínicos

Tabela 1: Diabetes mellitus tipo 1 – adulto

População diabética	Tratamento	n ^a	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL) ^b	Hipoglicemia noturna ^c	Hipoglicemia severa ^d
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% ^g	0,9% ^g
	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) ^g	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) ^g	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 ^a	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL) ^b	Hipoglicemia noturna ^c	Hipoglicemia severa ^f
Insulina em combinação com agentes antidiabéticos orais						
Sem uso prévio de insulina	1 x Lantus [®]	222	8,34 (- 0,65)	126,5 (- 59,4)	9,5% ^g	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 [®]	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 [®]	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 [®]	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%

a = Número de voluntários randomizados e tratados

b = Conversão de glicemia de jejum, mmol/L x 18 = mg/dL

c = 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-se até a glicemia de jejum; com a glicemia < 36 mg/dL (2,0 mmol/L); do mês 2 ao final do estudo

d = 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

e = 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-se até a glicemia de jejum; do mês 2 ao final do estudo

f = 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

g = p < 0,05; Lantus[®] comparada à insulina humana NPH

Tabela 2: Diabetes mellitus tipo 1 – pediátrica

População diabética	Tratamento	n ^a	Média do final do estudo (alteração média do basal)		% de voluntários	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glicemia de jejum (mg/dL) ^b	Hipoglicemia noturna ^c	Hipoglicemia severa ^f
Uso prévio de regime com insulina basal uma vez ao dia						
Com insulina humana regular	1 x Lantus®	106	9,15 (0,52)	179,8 (- 23,2)	3,8% ^g	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®	68	8,55 (0,05)	159,7 (- 22,1)	5,9% ^g	10,3% ^g
	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[®] 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[®] administrada em diferentes horários do dia, resultou em controle glicêmico equivalente àquele obtido quando administrado antes de dormir.

A segurança e eficácia da Lantus[®], 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[®] administrada antes do café da manhã foi no mínimo tão efetivo na redução da hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) quanto Lantus[®] administrada antes de dormir ou insulina humana NPH administrada antes de dormir. Vide tabela 3 a seguir.

Tabela 3: Flexibilização da dose diária de Lantus® em diabetes mellitus tipo 1 (estudo G) e tipo 2 (estudo H)

Duração do tratamento	Estudo G – 24 semanas			Estudo H – 24 semanas		
Tratamento em combinação 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
HbA1c						
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 (U)						
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 (U)				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 HbA1c > 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 4 a seguir (Riddle, M. C. 2003).

Tabela 4: 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 HbA1c 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 HbA1c $\leq 7,0\%$ (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 A1c $\leq 7,0\%$ 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 ^{a,b} (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 ao tratamento	63/502 (12,5%)	71/487 (14,6%)	- 2,10 (2,14%)	- 6,29% a 2,09%

a: Diferença = Lantus® - NPH

b: utilizando um modelo linear generalizado (SAS GENMOD) com tratamento e estado basal HbA1c 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 = 6264), 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 HbA1c 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 HbA1c 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 (< 95mg/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 2,2kg maior no grupo Lantus® do que no grupo com tratamento padrão.

O objetivo primário deste estudo foi examinar o efeito do Lantus® em dois desfechos de eficácia coprimários 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 coprimário, 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 coprimários, são disponibilizados nas duas tabelas a seguir.

Tabela 5: ORIGIN: Hazard Ratio para os desfechos primários e secundários

	Lantus® n = 6264	Tratamento padrão n = 6273	Lantus® x Tratamento padrão
	Participantes com eventos N (%)	Participantes com eventos N (%)	Hazard Ratio (95% CI)
Desfechos primários			
Morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio (MI) ou acidente vascular não-fatal	1041 (16,6)	1013 (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	1792 (28,6)	1727 (27,5)	1,04 (0,97 – 1,11)
Desfechos secundários			
Mortalidade por todas as causas	951 (15,2)	965 (15,4)	0,98 (0,90, 1,08)
Desfecho microvascular composto*	1323 (21,1)	1363 (21,7)	0,97 (0,90, 1,05)
Componentes de desfecho coprimário			
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 6: Taxa de incidência de diabetes ao final do estudo pelo Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) *

Tratamento (N)	Lantus® (6264)	Tratamento padrão (6273)
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 (GJA ou TGA) no início do estudo, 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.

Os seguintes estudos demonstraram a flexibilidade de dose: Estudo G: “A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes.” (Hamann, A. 2003) e Estudo H: “Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial.” (Fritsche, A. 2003).

Outros estudos também demonstraram a eficácia da Lantus®: “The Treat to Target Trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients.” (Riddle, M. C. 2003); “Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes.” (Ratner, R.E. 2000); “Less nocturnal hypoglycemia

and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes.” (Yki-Jarvinen, H. 2000); “Glycemic control with insulin glargine in patients with type 2 diabetes is safely maintained in long-term exposure.” (Karacovsky-Bielec, G. 2002); “Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin.” (Rosenstock, J. 2001); “Improved metabolic control with type 1 and type 2 diabetes following the initiation/switching to insulin glargine in clinical practice.” (Schreiber, S.A. 2002).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Glargilin[®] é um antidiabético que contém insulina glargina. A insulina glargina é uma insulina humana análoga produzida por tecnologia de DNA-recombinante, utilizando *Escherichia coli* (cepa K12) como organismo produtor.

Glargilin[®] é uma insulina humana análoga desenhada para ter baixa solubilidade em pH neutro. Em pH 4 [como na solução injetável de Glargilin[®]], é completamente solúvel. Após ser injetada no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, levando a formação de micro-precipitados do qual pequenas quantidades de insulina glargina são liberadas continuamente, levando a um perfil de concentração / tempo previsível, sem pico e suave, com duração de ação prolongada, que suporta a administração uma vez ao dia.

A insulina glargina é metabolizada em dois metabólitos ativos M1 e M2 (vide “Propriedades Farmacocinéticas”). Ligação ao receptor de insulina: os estudos in vitro indicam que a afinidade da insulina glargina e de seus metabólitos M1 e M2 ao receptor da insulina em humanos é similar àquela da insulina humana.

Ligação ao receptor IGF-1: a afinidade da insulina glargina ao receptor IGF-1 humano é aproximadamente 5 a 8 vezes maior que a da insulina humana (mas aproximadamente 70 a 80 vezes menor que àquela do IGF-1), enquanto que M1 e M2 se ligam ao receptor IGF-1 com uma afinidade um pouco menor comparada a insulina humana.

A concentração terapêutica total de insulina (insulina glargina e seus metabólitos) encontrada em pacientes com diabetes tipo 1 foi acentuadamente menor que aquela que

seria requerida para ocupação máxima de metade dos receptores IGF-1 e a subsequente ativação da via proliferativa mitogênica iniciada pelo receptor IGF-1. As concentrações fisiológicas do IGF-1 endógeno podem ativar a via proliferativa mitogênica; entretanto, as concentrações terapêuticas encontradas na terapia com insulina, incluindo a terapia com insulina glargina, são consideravelmente menores que as concentrações farmacológicas requeridas para ativar a via IGF-1.

A atividade fundamental da insulina, incluindo insulina glargina, é a regulação do metabolismo da glicose. A insulina e seus análogos diminuem os níveis glicêmicos estimulando a captação da glicose periférica, especialmente pelo músculo esquelético e tecido adiposo, e pela inibição da produção da glicose hepática. Insulina inibe a lipólise no adipócito, inibe a proteólise e aumenta a síntese proteica.

Propriedades Farmacocinéticas: o $t_{1/2}$ de Glargilin[®] é de alguns minutos, similar a outras insulinas.

As características de ação da insulina dependem da sua taxa de liberação. Dentre sujeitos sadios ou diabéticos para os quais insulina glargina é subcutaneamente injetada, ela é liberada mais lentamente e tem duração mais prolongada da ação que insulina NPH, e não apresenta um pico pronunciado, portanto, insulina glargina tem função estável e de longa duração na redução dos níveis de glicose sanguíneos, seu tempo de ação pode alcançar até 24 horas.

Se administrada subcutaneamente uma vez ao dia, as concentrações séricas de insulina podem alcançar estado estável 2~4 dias após a primeira injeção.

A absorção de insulina glargina é afetada pela tecnologia de injeção, dieta, exercício ou doenças. Portanto, o efeito de redução de glicose pode variar entre indivíduos e/ou no próprio indivíduo.

O estudo de fase 1, de clamp euglicêmico comparativo de farmacocinética e farmacodinâmica de Glargilin[®] *versus* o produto biológico comparador (Lantus[®], Sanofi-Aventis), foi realizado em 16 voluntários sadios. A técnica de clamp euglicêmico utilizou dose de 0,4U/kg de cada insulina. As concentrações plasmáticas de ambas as insulinas mostraram atividade metabólica constante durante 24h ($P < 0,05$). Não houveram diferenças significativas entre as INS-AUC0-24h, INS-Cmax e INSTmax entre as duas

preparações de glargina ($P > 0.05$). Os resultados mostraram que Glargilin® e Lantus® são bioequivalentes.

Dados pré-clínicos de segurança: dados pré-clínicos não mostram risco para humanos baseado em estudos convencionais de farmacodinâmica primária, farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e toxicidade de dose repetida, assim como imunogenicidade.

Toxicidade genética

A insulina glargina não foi mutagênica em testes para detecção de mutações genéticas em bactérias e células de mamíferos (teste de Ames e HGPRT) e em testes para detecção de aberrações cromossômicas (citogenética *in vitro* em células V79 e *in vivo* em hamsters chineses).

Toxicidade reprodutiva

Ratas receberam insulina glargina subcutânea (SC) antes do acasalamento para a gravidez, a dose atingiu 0,36 mg/kg/d. Coelhas grávidas receberam 0,072 mg/kg/d SC durante a organogênese, que é respectivamente cerca de 7 vezes e 2 vezes a dose inicial subcutânea recomendada em humanos de 10U/d (0,008mg/kg/d). O efeito da insulina glargina em ratos e coelhos não é significativamente diferente da insulina humana. No grupo da dosagem alta, duas de cinco ninhadas de coelhos apresentaram dilatação ventricular. A fertilidade e o desenvolvimento embrionário inicial não foram anormais. No teste combinado de fertilidade do rato, pré-natal e pós-parto, os ratos receberam insulina glargina SC 0,36 mg/kg/d, calculada em mg/m², que é 7 vezes a dose inicial humana subcutânea recomendada de 10U/d (0,008 mg/kg/d). Neste teste pode-se observar toxicidade materna relacionada à dose causada pela hipoglicemia, incluindo morte. Consequentemente, uma redução da taxa de procriação ocorreu apenas no grupo de alta dose. Efeitos semelhantes foram observados com insulina NPH.

Carcinogênese

Em camundongos e ratos, estudos padrão de carcinogenicidade de dois anos com insulina glargina foram realizados em doses de até 0,455 mg/kg, que foi aproximadamente 5 e 10

vezes a dose inicial humana SC recomendada de 10U/dia (0,008 mg/kg/d). Os histiocitomas foram encontrados nos locais de injeção em ratos e camundongos machos em grupos contendo veículos ácidos e são considerados uma resposta à irritação e inflamação crônica do tecido em roedores. Estes tumores não foram encontrados em animais fêmeas, em grupos de controle de solução salina ou comparadores de insulina usando um veículo diferente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Glargilin® é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade à insulina glargina ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

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 (hipoglicemia ou hiperglicemia). 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 hiper 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 hipo 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.

As doenças intercorrentes, particularmente a infecção, geralmente resultam no aumento da dose de insulina.

Os pacientes devem ser instruídos a realizar a rotação contínua do local da injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia (alteração na distribuição de gordura no subcutâneo, neste caso, causado pela aplicação da medicação repetidas vezes no mesmo local) e amiloidose cutânea localizada (depósito de amiloide, uma substância que surge de lesões na pele). Há um risco potencial de absorção retardada de insulina e piora do controle glicêmico após injeções de insulina em locais com essas reações. Foi relatado que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada resultou em hipoglicemia (diminuição da taxa de açúcar no sangue). O monitoramento da glicose no sangue é recomendado após a mudança no local da injeção, e o ajuste da dose dos medicamentos antidiabéticos pode ser considerado (vide “9. Reações adversas”).

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 contra-regulatórias foram similares após administração intravenosa de insulina glargina e insulina humana tanto em voluntários sadios 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 (vide “6. 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 (vide “6. Interações Medicamentosas”).

Hipoglicemia pode ser corrigida geralmente pela ingestão imediata de carboidrato. Pelo fato de a 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.

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.

Gravidez e lactação:

Não há nenhum estudo clínico controlado com o uso de insulina glargina em mulheres grávidas. Um amplo número (mais de 1000 resultados de gravidez retrospectiva e prospectiva) de gestantes expostas ao produto referência Lantus®, determinado por dados de Farmacovigilância 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 (Lantus®) 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 necessário.

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.

Ajustes das doses de insulina, dieta ou ambos podem ser necessários em mulheres que estão amamentando.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Populações especiais

Pacientes idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadoras para se evitar as reações hipoglicêmicas.

Crianças: Glargilin® pode ser administrada em crianças com 2 anos de idade ou mais. Ainda não foi estudada a administração de insulina glargina em crianças abaixo de 2 anos de idade. O perfil de segurança para pacientes menores de 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 de idade.

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.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Como resultado de hipoglicemia, hiperglicemia ou visão prejudicada (vide “9. 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 tomarem precauções para evitarem 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Várias substâncias afetam o metabolismo da glicose e podem requerer ajuste da dose de insulina e particularmente monitorização cuidadosa.

Um aumento no efeito de redução de glicemia e na susceptibilidade à hipoglicemia pode ocorrer no uso concomitante de, por exemplo: antidiabéticos orais, inibidores da ECA, salicilatos, disopirâmida, fibratos, fluoxetina, inibidores da MAO, pentoxifilina, propoxifeno e antibióticos sulfonamídicos.

Uma diminuição no efeito de redução de glicemia pode ocorrer com o uso concomitante de corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpatomiméticos (como epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagon, isoniazida, derivados da fenotiazina, somatropina, hormônios da tireoide, estrógenos e progestágenos (por exemplo: em contraceptivos orais), inibidores da protease e medicações antipsicóticas atípicas (por exemplo, olanzapina e clozapina).

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

Além disso, sob a influência de medicamentos simpatolíticos como, por exemplo, beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais de contra regulação adrenérgica podem ficar reduzidos ou ausentes.

Casos de insuficiência cardíaca com pioglitazona foram relatados quando utilizada em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca.

Se a pioglitazona for usada em combinação com a injeção de insulina glargina recombinante, devem ser observados sintomas e sinais de insuficiência cardíaca, como ganho de peso e edema. Se algum sinal de doença cardíaca piorar, a pioglitazona deve ser descontinuada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Canetas não abertas:

Glargin® caneta descartável deve ser armazenada em temperatura entre 2 e 8°C e não deve ser congelada ou mantida próxima da bandeja de gelo do refrigerador. Este produto deve ser mantido longe da luz e calor. Antes de utilizar a caneta, mantê-la à temperatura ambiente por 1 a 2 horas.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação

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.

Canetas em uso:

Após aberto, válido por 4 semanas (28 dias), protegido da luz e do calor.

Conservar em temperatura ambiente até 30°C. As canetas em uso não devem ser armazenadas sob refrigeração.

Descartar o produto caso tenha congelado. Descartar as canetas mantidas fora da refrigeração após 28 dias.

Características físicas e organolépticas

Solução incolor estéril.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Glargilin® é administrada por injeção tecidual subcutânea. Não deve ser administrada intravenosamente.

Dentro de uma determinada área de injeção (abdome, coxa ou deltoide), deve ser escolhido um local diferente para cada injeção, para reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada. Não aplicar em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada (vide “5. Advertências e precauções” e “9. Reações adversas”). A absorção de insulina glargina não é diferente entre as áreas de injeção subcutânea do abdome, coxa ou deltoide. 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.

Instruções para uso da caneta descartável Glargilin®

Por favor, leia completamente estas instruções de uso e siga as instruções cuidadosamente antes de utilizar sua caneta descartável Glargilin®, acondicionado na caneta aplicadora GanGan, mesmo que você tenha usado um dispositivo de caneta de injeção semelhante anteriormente.

Só utilize a caneta conforme indicação do seu médico.

Glargilin® apresenta-se em refis lacrados nas canetas injetoras descartáveis.

Glargilin® não deve ser misturada ou diluída com qualquer outra insulina, pois existe risco de alterar o perfil de tempo/ação de Glargilin® ou causar a sua precipitação.

Não use qualquer outro tipo de insulina sem a orientação médica.

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

Informação importante

Orientar o paciente a:

- Somente usar a caneta depois de ter recebido treinamento adequado de um profissional de saúde;
- Sempre descartar a caneta em conformidade com os regulamentos locais depois de tê-la usado;
- Utilizar sempre uma nova agulha compatível na caneta para cada injeção (veja tabela). As agulhas não estão inclusas no produto;
- Manter sempre a caneta tampada quando não estiver utilizando-a;
- Sempre verificar a data de validade antes de usar a caneta;
- Ter ciência de que esta é uma caneta de injeção descartável preenchida de dose múltipla e de dose variável;
- Para limpar a caneta, um pano úmido é suficiente;
- Substituir a agulha da caneta após cada utilização e não guardar a caneta com a agulha conectada;
- Guardar esta bula para consulta futura.

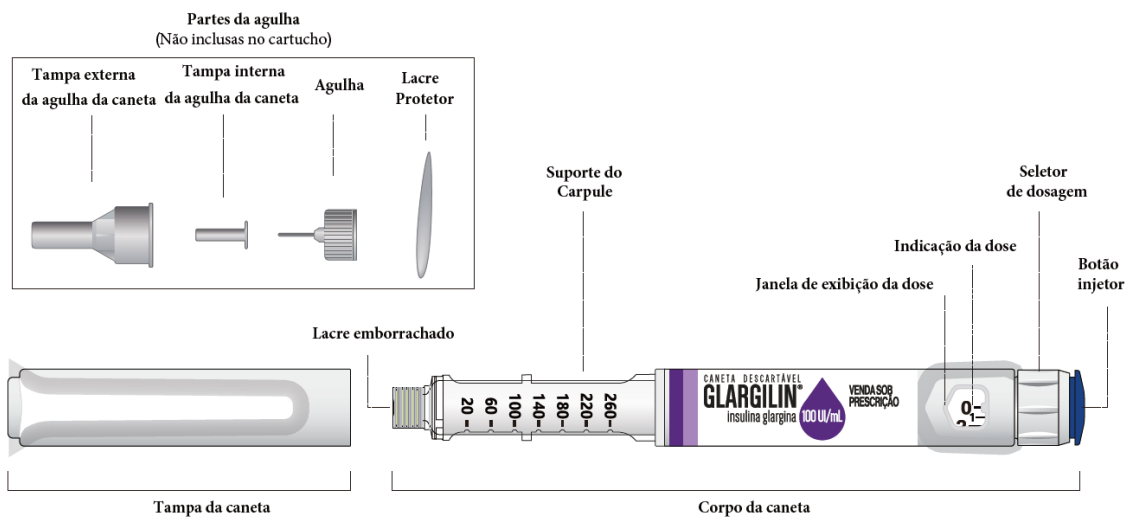
Características técnicas

Cada caneta contém um total de 300 unidades de insulina. As dosagens podem ser ajustadas de 1 a 60 unidades de 1 em 1 unidade. Cada caneta contém múltiplas doses.

Contato

Dúvidas ou problemas relacionados com a caneta, entre em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor da BIOMM S.A. 0800-057-2466.

Desenho



Advertências

Para garantir a manipulação correta do medicamento, é importante saber e orientar o paciente sobre:

- A auto-injeção por crianças só deve ocorrer se tiverem atingido a idade de 7 anos e estiverem sendo supervisionadas por adultos treinados com experiência em seu uso;
- O uso da caneta por pacientes cegos ou deficientes visuais somente deve ocorrer com a assistência de pessoas devidamente treinadas;
- O armazenamento da caneta ser feito de forma que fique fora do alcance das crianças e quaisquer outras pessoas que não estão familiarizadas com o manuseio adequado;
- Caso ocorra dificuldade em executar algum passo que é descrito no manual de instruções, entrar em contato com Serviço de Atendimento ao Consumidor da BIOMM S.A. através do telefone 0800-057-2466.

Para assegurar o uso correto do medicamento, é importante saber e orientar o paciente sobre:

- A importância de utilizar a caneta somente conforme o tratamento prescrito pelo médico. Instruir corretamente sobre todas as partes adequadas do corpo para aplicar injeção e informar que quaisquer alterações só devem ser feitas sob a supervisão de um médico;
- Utilizar a caneta e agulhas da caneta apenas por uma pessoa, evitando a transmissão de doenças;
- Evitar dobrar ou quebrar a agulha da caneta. Uma vez que a agulha da caneta for inserida na pele, instruir para que o paciente não mude o ângulo da injeção. Alterar o ângulo pode dobrar ou quebrar a agulha da caneta. Uma agulha da caneta dobrada ou quebrada pode ficar presa no corpo ou ficar completamente sob a pele. Se uma agulha quebrada da caneta ficar presa no corpo ou ficar sob a pele, orientar o paciente para procurar ajuda médica imediatamente;

- Não submeter a caneta a temperaturas extremas, luz solar direta e condições de muito frio (por exemplo: dentro de um carro ou um congelador);
- Não deixar a caneta cair e nem bater contra superfícies duras. Caso isso ocorra, orientar que um teste funcional deverá ser realizado antes da utilização da caneta novamente;
- Não mergulhar a caneta na água ou em qualquer outro líquido. Manusear a caneta com cuidado;
- Nunca usar a caneta se houver dúvidas sobre o uso adequado. Procurar orientação médica ou entrar em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor da BIOMM S.A. 0800-057-2466 para esclarecimentos necessários;
- Nunca aplicar força excessiva na caneta. Nunca tentar ultrapassar uma interrupção induzida pelo dispositivo através da aplicação de força. A caneta pode ser danificada e não funcionar adequadamente;
- Nunca tentar reparar uma caneta danificada. Se a caneta estiver danificada, o paciente deve entrar em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor da BIOMM S.A. 0800-057-2466

Informações Adicionais

Indicadores sonoros e táteis

A caneta apresenta indicadores sonoros e táteis ao definir a dose. Para cada unidade do medicamento que é adicionada à dose ou corrigida, é percebido um clique audível e tátil de resistência.

Agulhas compatíveis da caneta

Compatível com as principais agulhas do mercado.

Produtor	Marca	Tipo da agulha
Ypsomed	mylife Clickfine	32G × 4mm
		31G × 6mm
		31G × 8mm
		29G × 10mm
		29G × 12mm

Embecta	Micro-Fine	32G × 4mm
		31G × 5mm
		31G × 8mm
	Ultra-Fine	32G × 4mm
		31G × 5mm
		31G × 8mm
		29G × 12.7mm
Owen Mumford	Unifine-Pentips	32G × 4mm
		31G × 5mm
		31G × 6mm
		31G × 8mm
		29G × 12mm
Gangan Medical	GanleeFine	33G × 4.5mm
		33G × 4mm
		32G × 4mm
		31G × 6mm
		31G × 8mm
		30G × 6mm
		30G × 8mm
Novo Nordisk	NovoFine	32G × 4mm
		32G × 6mm

Descarte

Orientar o paciente a:

Descartar a agulha de forma segura, conforme regulamentações locais e como orientado pelo médico.

Descartar a caneta após o carpule (refil) estar vazio. A caneta pode ser descartada de acordo com os regulamentos locais sobre resíduos ou juntamente com o lixo doméstico.

Instruções para aplicação do medicamento Glargilin® em Canetas Descartáveis

1ª etapa: Inspeção da caneta aplicadora Gan Gan



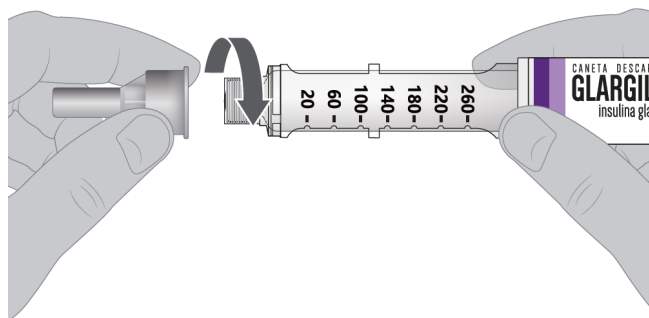
- A. Se a caneta estiver sob refrigeração, ela deve ser retirada da refrigeração de 1 a 2 horas antes da injeção para que atinja a temperatura ambiente. Verificar o rótulo da caneta para certificar-se de que está com a insulina correta;
- B. Verificar a data de validade. Glargilin® não deve ser utilizada com o prazo de validade expirado;
- C. Verificar a aparência da insulina. Glargilin® é uma insulina límpida, incolor, sem partículas sólidas e com consistência aquosa.

Nota: não usar a caneta se a insulina estiver turva, com cor ou com partículas.

2ª etapa: Conectando a agulha na caneta

As agulhas não devem ser reutilizadas. Usar sempre uma agulha estéril nova para cada aplicação.

- A. Limpar o lacre de borracha com álcool;
- B. Retirar a película de proteção da nova agulha;
- C. Encaixar a agulha de forma firme no suporte do carpule na caneta mantendo-a em linha reta.



Nota: Se a agulha não for mantida em linha reta enquanto é encaixada no suporte, isso pode danificar o lacre de borracha do carpule e causar vazamento ou mesmo quebra da agulha.

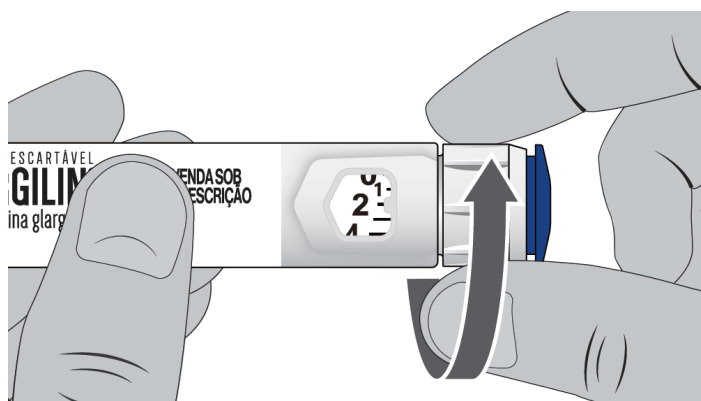
3ª etapa: Teste de segurança funcional

Importante:

Sempre realizar o teste de segurança funcional antes de cada injeção.

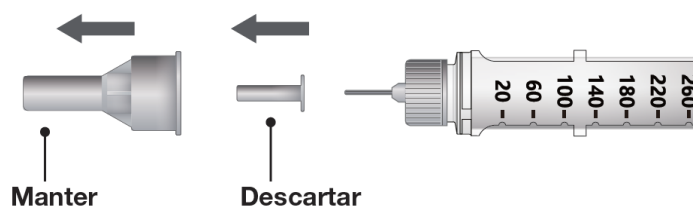
É importante realizar o teste para assegurar que a dose selecionada será administrada, removendo as bolhas de ar e, posteriormente, testando se a agulha funcionará adequadamente.

- A. Selecionar uma dose de 2 unidades girando o botão de dose no sentido horário (2 cliques). Se necessário, a dose selecionada pode ser corrigida girando o botão de dose no sentido anti-horário.

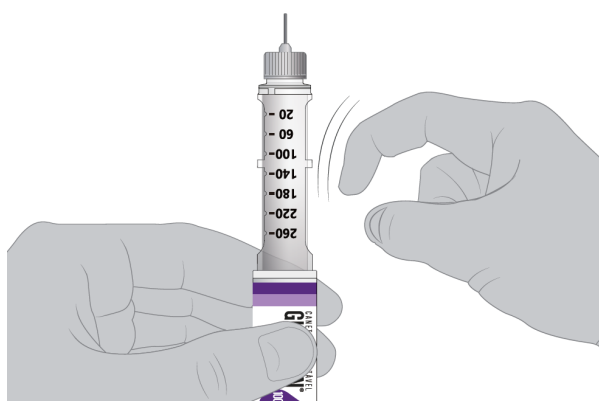


B. Retirar a tampa externa na agulha e colocá-la de lado;

C. Remover o protetor da agulha e descartá-lo;

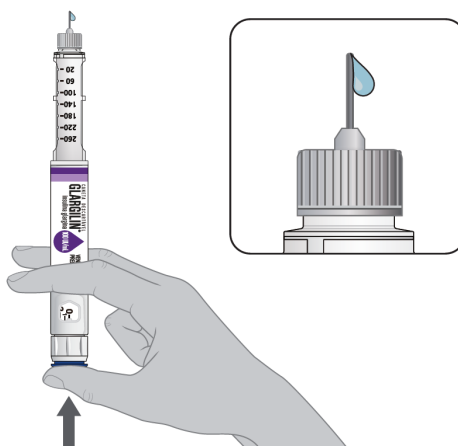


D. Segurar a caneta na posição vertical (agulha da caneta apontada para cima). Tocar levemente com seu dedo no suporte do refil para permitir que eventuais bolhas subam de dentro do refil em direção à agulha;



E. Pressionar o botão injetor até que uma resistência seja percebida. Verificar se a insulina é liberada na ponta da agulha. Pode ser necessário repetir os passos A, D

e E desta etapa (3ª etapa: Teste de segurança funcional) de 1 a 5 vezes antes da insulina ser liberada na ponta da agulha;



Importante:

Caso nenhuma gota apareça na ponta da agulha após 5 tentativas:

- Verificar as bolhas de ar e repetir o Teste de Segurança Funcional, não mais que 5 vezes para removê-las;
- Se ainda assim nenhuma gota de insulina for visualizada na ponta da agulha, ela pode estar obstruída. Substituir a agulha e repetir o Teste de Segurança Funcional;
- Se após a realização das etapas anteriores ainda assim nenhuma gota de insulina for visualizada na ponta da agulha, a caneta aplicadora descartável de Glargilin® pode estar danificada. Não utilizar;

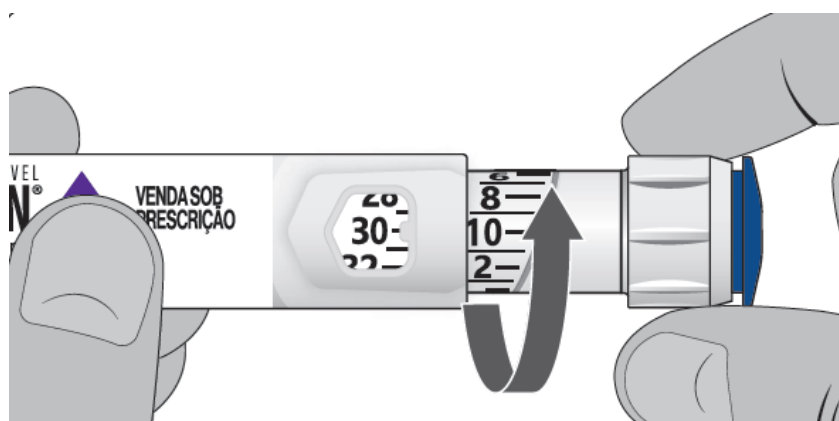
F. Verificar se a janela de exibição demonstra “0” após conclusão do Teste de Segurança Funcional;

Nota: caso a janela de exibição não apresente “0” após a conclusão do Teste de Segurança Funcional, não utilizar a caneta aplicadora Glargilin®.

4ª etapa: Seleção da dose

As dosagens podem ser selecionadas de 1 em 1 unidade, sendo o mínimo 1 unidade e o máximo 60 unidades. Caso seja necessário uma dosagem superior a 60, aplicar duas ou mais injeções.

Deve-se girar o botão de dose no sentido horário até que a dose prescrita se alinhe com o indicador de dose no visor. Se necessário, a dose pode ser corrigida girando o botão de dose no sentido anti-horário.



Importante:

Não apertar o botão de pressão durante o ajuste da dose para evitar a perda do medicamento;

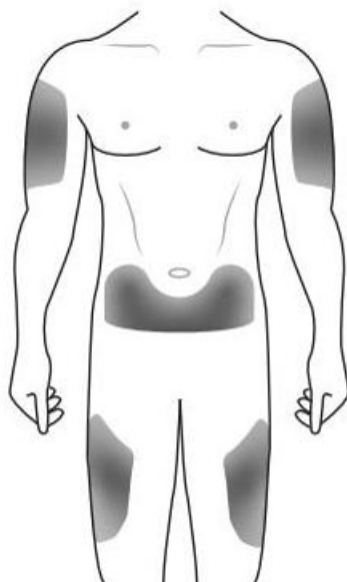
Não girar o seletor de dose além do número de unidades restantes na caneta.

Notas:

Se a dose requerida for maior do que o volume remanescente, injetar o volume total contido na caneta e completar com outra injeção utilizando uma nova caneta Glargilin® para a quantidade correspondente à dose necessária (Para a nova caneta Glargilin® considerar realizar a 3ª etapa: Teste de segurança funcional novamente)

5ª etapa: Injetando a dose

- A. Orientar a escolher o local da injeção no corpo do paciente. Glargilin® pode ser administrada nas áreas de injeção subcutânea do abdome, coxa ou deltoide, como sinalizado abaixo (áreas cinzas):



Importante:

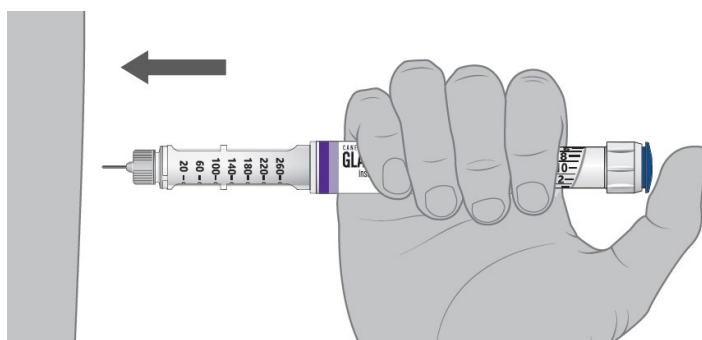
- Orientar a não aplicar no mesmo local da injeção anterior. Isso reduzirá o risco da pele encolher ou engrossar ou de aparecer caroços no local (vide “9. Reações Adversas)
- Sinalizar a não aplicar onde a pele apresenta depressões, é mais espessa ou tem caroços;
- Mencionar não aplicar onde a pele está sensível, machucada, com escamas ou dura, com cicatrizes ou danificada.

B. Orientar a limpar a pele do local selecionado para a injeção com um algodão embebido em álcool e deixar secar antes de injetar a dose;

C. Instruir a inserir a agulha da caneta na pele;

D. Informar que ao pressionar o botão injetor até o final para que o volume de produto selecionado seja completamente administrado. O número na janela de exibição deverá retornar para “0” à medida que a injeção é aplicada. Isso é o indicativo que toda a dose foi administrada corretamente;

Notar que no momento da injeção, o dedo indicador pode ser desprendido da caneta, sem entrar em contato com o corpo da caneta;



Assegurar que uma força adequada para a injeção seja aplicada;

- E. Orientar a segurar o botão injetor com o polegar. Assim que a dose completa for aplicada, manter o botão pressionado por mais 10 segundos. Em seguida, remover lentamente a caneta do local da injeção;

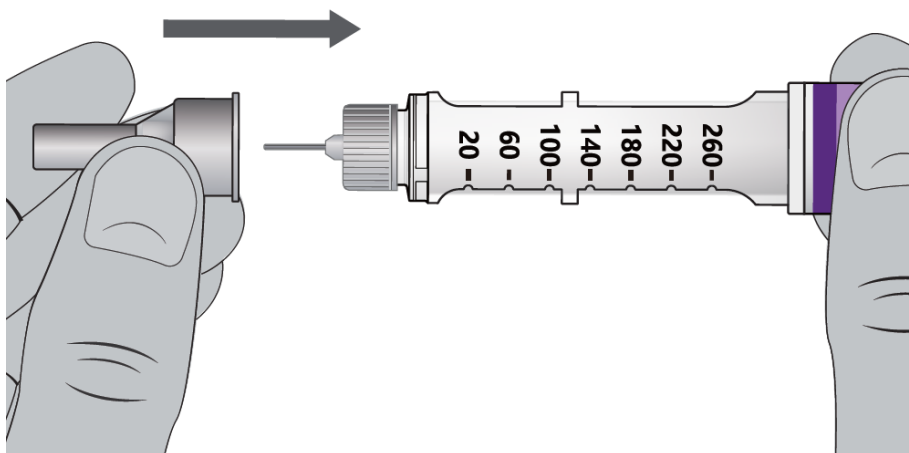


6ª etapa: Remoção da agulha

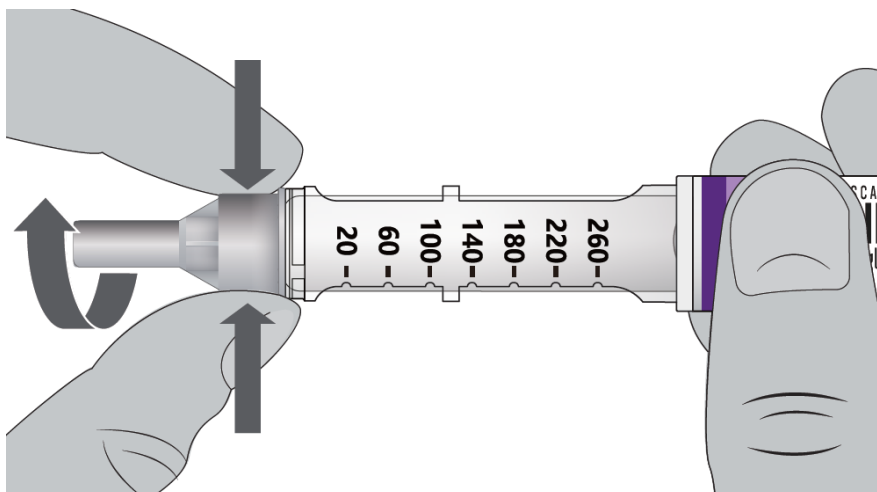
Importante:

Orientar a sempre remover a agulha após cada aplicação e guardar a caneta de Glargilin® sem nenhuma agulha afixada.

- A. Instruir a, cuidadosamente, colocar a tampa externa da agulha da caneta de volta na agulha para reduzir o risco de acidentes. Nunca substituir a tampa interna da agulha;



B. Orientar a desenroscar a agulha;



C. Instruir a sempre colocar a tampa da caneta de volta na mesma. Armazenar a caneta de Glargilin® em temperatura ambiente, até 30°C por até 28 dias.

7ª etapa: Descarte da agulha

A. Orientar a descartar a agulha com segurança:

Agulhas utilizadas devem ser colocadas em recipiente específico para materiais perfurocortantes (como recipientes de risco biológico), acondicionamentos rígidos de

plástico (como frascos de detergente) ou recipientes de metal (como latas de café). Cada acondicionamento deve ser lacrado e descartado adequadamente.

B. Instruções para descarte da caneta de Glargilin® vazia:

Descartar a caneta após o carpule (refil) estar vazio. A caneta pode ser descartada de conforme orientado pelas autoridades sanitárias em local apropriado.

Perguntas mais frequentes dos pacientes aos médicos/profissionais de saúde

1. É necessário realizar o teste funcional antes de cada injeção?

- Sim. O teste funcional deve ser realizado para remover as bolhas de ar que se formam no carpule (refil) e para verificar o fluxo do medicamento através da agulha.
- Como em cada injeção uma nova agulha tem de ser usada, o teste funcional deve ser realizado antes de cada injeção.

2. Como eu sei que a injeção está completa?

- O botão está pressionado com firmeza em todo o caminho até que ele pare.
- O número '0' é visível no centro do visor do mostrador (*display*).
- Contar lentamente até 10, enquanto ainda está segurando o botão de pressão e a caneta-agulha ainda está em sua pele.

3. Por que eu tenho que contar até 10, mantendo o botão de pressão?

- Algumas gotas podem aparecer após o botão atingir a posição final.
- Segurando o botão por 10 segundos, a dose completa é injetada.

4. E se o botão de dose não puder ser conectado à dose necessária?

- O carpule (refil) da caneta pode não ter medicamento suficiente para aplicar a dose necessária.
- A caneta não permite uma dose maior ser pré-ajustada do que a que resta no carpule (refil).

- Injetar o medicamento residual e completar a dose com uma nova caneta, ou aplicar a dose completa com uma nova caneta.

Instruções para conservação

Se a caneta estiver sob refrigeração, ela deve ser retirada da refrigeração de 1 a 2 horas antes da injeção para que atinja a temperatura ambiente. A injeção de insulina fria é mais dolorosa.

A caneta deve ser mantida fora do alcance das crianças.

Conservar em local frio (temperatura entre 2° e 8°C) até o primeiro uso. Não congelar. Evitar contato direto do produto com o compartimento do congelador ou pacotes congelados.

Após a retirada da caneta do ambiente frio para uso ou para reserva, ela poderá ser utilizada por até 28 dias. Durante esse período, a caneta pode ser armazenada seguramente à temperatura ambiente (até 30°C) e não deve ser armazenada em geladeira. Não utilizar a caneta após esse período.

Não utilizar a caneta após a data de vencimento gravada no rótulo da caneta ou no cartucho.

Proteger a caneta da luz e do calor.

A caneta deve ser descartada conforme orientado pelas autoridades sanitárias em local apropriado.

Manutenção

Instruir a proteger a caneta do pó e sujeira.

Limpar a parte externa da caneta esfregando-a com um pano úmido.

Orientar o paciente a não molhar, lavar ou lubrificar a caneta, pois pode danificá-la.

A caneta foi desenvolvida para funcionar precisa e seguramente. Ela deve ser manuseada com cuidado.

Advertir a evitar situações em que a caneta possa ser danificada. Caso haja suspeita da possibilidade de a caneta estar danificada, ela deverá ser descartada e uma nova deve ser utilizada.

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 Glargilin®, 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 (vide “5. 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 do produto Lantus® com pacientes diabéticos tipo 2, sob tratamento com antidiabético oral, foi iniciada terapia com dose de 10 U de insulina glargina, 1 vez ao dia, e subsequentemente o tratamento foi ajustado individualmente.

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

Quando ocorrer a alteração de um tratamento com insulina intermediária ou uma insulina de longa-duração para um tratamento com Glargilin®, 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 U/mL uma vez ao dia, para insulina glargina 100U/mL uma vez ao dia, a dose inicial recomendada de insulina glargina 100 U/mL é de 80% da dose de insulina glargina 300 U/ml que será descontinuada.

Nos estudos clínicos realizados com o produto Lantus® quando os pacientes foram transferidos de insulina NPH uma vez ao dia ou insulina ultralenta para Lantus® (insulina glargina) administrada uma vez ao dia, a dose inicial utilizada foi geralmente inalterada (por exemplo: quantidade de unidades, U, da Lantus® por dia foi igual às U de insulina NPH). Para aqueles que foram transferidos de insulina NPH duas vezes ao dia para Lantus® uma vez ao dia, a dose inicial (U) foi geralmente reduzida em aproximadamente 20% (comparada com a dose total diária em U 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 Glargilin® e outras insulinas ou antidiabéticos orais.

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

Populações especiais

Crianças acima de 2 anos: assim como nos pacientes adultos, a dose de Glargilin® em 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 ≤ 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 de idade.

Uso em idosos: recomenda-se que as doses iniciais, os aumentos de dose e doses de manutenção sejam conservadoras para se evitar as reações hipoglicêmicas.

População com falência/comprometimento renal: a dose de insulina do paciente com comprometimento renal pode precisar ser reduzida devido ao metabolismo reduzido da insulina. A dose de insulina do paciente com falência renal pode precisar ser reduzida.

População com comprometimento hepático: a dose de insulina do paciente com comprometimento hepático pode precisar ser reduzida devido à baixa habilidade para gliconeogênese e metabolismo reduzido da insulina.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Hipoglicemia (muito comum > 1/10): 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 e/ou haja dieta e exercícios não-controlados 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 contra regulação adrenérgica. Geralmente, quanto mais rápido e maior o declínio na glicemia, mais acentuados são os fenômenos de contra regulação e os sintomas.

Reações do tecido cutâneo e subcutâneo (comum > 1/100 e ≤ 1/10)

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 que a lipo-hipertrofia pode ocorrer em 1 a 2% dos pacientes, enquanto a lipoatrofia era incomum.

Amiloidose cutânea localizada ocorreu no local da injeção com insulinas. Hiperglicemia foi relatada com injeções repetidas de insulina em áreas de amiloidose cutânea localizada;

hipoglicemia foi relatada com uma mudança repentina para um local de injeção não afetado.

A rotação contínua do local de injeção dentro de determinada área pode ajudar a reduzir ou evitar essas reações (vide “5. Advertências e Precauções”).

Local da injeção (comum $> 1/100$ e $\leq 1/10$) e reações alérgicas (rara $> 1/10.000$ e ≤ 1.000): 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.

Visão (rara $> 1/10.000$ e ≤ 1.000): 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 amaurose.

Outras reações (raras $> 1/10.000$ e ≤ 1.000 ou muito raras $\leq 0,01\%$): 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 (Pode acometer até 1 em 100 pessoas), 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 ≤ 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.

As reações adversas reportadas no pós-comercialização do medicamento comparador (Lantus®) incluem relativamente com maior frequência em crianças e adolescentes (≤ 18 anos) que nos adultos: reações no local da injeção e reações na pele (rash, urticária).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas: a superdose com insulina, relacionada com a ingestão de alimentos, consumo de energia ou ambos, pode levar a hipoglicemia severa e algumas vezes prolongada e apresentar risco de vida.

Checar a glicemia frequentemente.

Tratamento: episódios leves de hipoglicemia podem geralmente ser tratados com carboidratos por via oral. Os ajustes da dose, padrões de alimentação, ou atividade física podem ser necessários.

Episódios mais severos culminando em coma, convulsões ou danos neurológicos podem ser tratados com glucagon (intramuscular ou subcutâneo) ou solução de glicose intravenosa concentrada. A ingestão sustentada de carboidrato e observação podem ser necessárias devido à possibilidade de recorrência de hipoglicemia após aparente recuperação clínica.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3348.0001

Importado e registrado por: Biomm S/A.

Avenida Regent, nº 705, Alphaville Lagoa dos Ingleses,

Nova Lima - MG, Brasil. CEP 34018-000

CNPJ: 04.752.991/0001-10 - Indústria Brasileira.

Produzido e embalado por: Gan&Lee Pharmaceuticals, Pequim – China.

Ou

Importado, registrado e embalado por: Biomm S/A.

Avenida Regent, nº 705, Alphaville Lagoa dos Ingleses,

Nova Lima - MG, Brasil. CEP 34018-000

CNPJ: 04.752.991/0001-10 - Indústria Brasileira

Produzido por: Gan&Lee Pharmaceuticals, Pequim – China.

Ou

Registrado e produzido por: Biomm S/A

Avenida Regent, nº 705, Alphaville Lagoa dos Ingleses, Nova Lima – MG, Brasil. CEP 34018-000

CNPJ: 04.752.991/0001-10 – Indústria Brasileira

SAC 0800-057-2466

www.biomm.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Ou

USO SOB PRESCRIÇÃO. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/07/2025.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 07/05/2021.

G&L Abr/21. LG02-PI-05

GGL_CanGG_SolInj01c

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/2025	A ser gerado no peticionamento eletrônico	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: - POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/ML - apresentação GanGan XLB02A
20/05/2025	0678056/25-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: - POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/ML - apresentação GanGan XLB02A

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/10/2024	1463383/24-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: - POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/ML - apresentação GanGan XLB02A
30/08/2024	1196742/24-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/11/2023	1207806/23-9	11930 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior	02/04/2024	VP: DIZERES LEGAIS VPS: DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/ML - apresentação GanGan XLB02A
30/08/2024	1196742/24-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	16/02/2022	0574183/22-1	11957 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 67. Alteração de uma embalagem reutilizável para uma embalagem	04/03/2024	VP: - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL – apresentação GanGan XLB02A

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Bulário RDC 60/12			descartável sem alteração no material de contato com o produto (por exemplo, alteração de caneta reutilizável para caneta descartável) ou inclusão/substituição da embalagem secundária funcional (por exemplo, alteração da caneta) – Moderada		VPS: - POSOLOGIA E MODO DE USAR		
02/12/2021	4743050/21-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/12/2021	4743050/21-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/12/2021	VP: -DIZERES LEGAIS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES VPS: -DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL- apresentação Unopen

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							-ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES		
27/07/2021	2931765/21-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/07/2021	2553166/21-4	70698 - AFE/AE - Alteração - Responsável Técnico (Automático) - Exceto Farmácia e Drogeria	01/07/2021	VP: DIZERES LEGAIS VPS: DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL- apresentação Unopen
26/03/2021	1170103/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: - QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL- apresentação Unopen

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							ME CAUSAR? VPS: - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; - CONTRAINDICAÇÕES; - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; - POSOLOGIA E MODO DE USAR; - REAÇÕES ADVERSAS.		
26/03/2021	1170103/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/03/2021	1005596/21-7	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	N/A	VP/VPS: - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL- apresentação Unopen

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/03/2021	1670041/20-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2020	1670041/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/05/2020	VP: - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO; - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES. - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS VPS: - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL- apresentação Unopen
26/03/2021	1170103/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2020	1510167/20-3	1688 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	03/09/2020	VP/VPS: - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL- apresentação Unopen
26/03/2021	1670041/20-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/05/2019	0394051/19-9	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula Relacionada a Dados Clínicos	24/04/2020	VPS: - RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL- apresentação Unopen

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/03/2021	1670041/20-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/12/2019	3556144/19-1	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	20/04/2020	VP: - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL- apresentação Unopen
26/03/2021	1170103/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2018	0912244/18-3	1519 Produto Biológico - Inclusão De Nova Apresentação Comercial	24/06/2019	Bula referente ao registro inicial da apresentação comercial canetas	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL- apresentação Unopen
26/03/2021	1170103/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2018	0909992/18-1	1688 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	10/06/2019	VP/VPS: - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Canetas aplicadoras descartáveis 100 UI/mL- apresentação Unopen

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/03/2021	1170103/21-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/06/2015	0517195/15-4	10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	09/07/2018	Bula referente ao registro inicial (sem a apresentação canetas aplicadoras)	VP/VPS	Refil carpule 100UI/mL- apresentação Unopen