

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APIDRA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ mL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

APIDRA®

INSULINA GLULISINA 100 U/ml

FÓRMULA

Cada ml de solución para inyección contiene: 3,49 mg ingrediente activo insulina glulisina, correspondiente a 100 U de insulina humana. Excipientes: ~~m-cresol, trometamol, cloruro de sodio, polisorbato 20, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio, agua para inyectables.~~ **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

Cada cartucho contiene 3 ml, equivalentes a 300 U.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antidiabético

Grupo Farmacoterapéutico: Insulinas y análogos, de acción ultrarápida.

Código ATC: **A10AB**

INDICACIONES

Tratamiento de la diabetes mellitus, en adultos, adolescentes y niños a partir de los 4 años de edad, cuando se requiera tratamiento con insulina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

General

Apidra® es un análogo de insulina humana recombinante, equipotente a la insulina humana. Una unidad de Apidra® tiene el mismo poder reductor de glucosa que una unidad de insulina humana regular. Después de administrarla por vía subcutánea, la acción de Apidra® se inicia más rápidamente y la duración de su acción es más corta.

Cuando se administra como insulina prandial (con las comidas), Apidra® debe ser administrada en inyección subcutánea dentro de los 15 minutos anteriores o 20 minutos después del inicio de la comida.

La dosis de Apidra® debe establecerse para cada individuo sobre la base de la indicación médica y de acuerdo con las necesidades del paciente.

Apidra® se usa habitualmente en regímenes que incluyen insulina de acción prolongada o intermedia, o con análogos de insulina basal

Está recomendado el control de la glicemia en todos los pacientes con diabetes.

Poblaciones especiales

Uso pediátrico

Apidra® puede ser administrado a niños partir de los 4 años de edad. No ha sido estudiada la administración en niños menores de 4 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

La hipoglicemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada (léase "Precauciones y advertencias").

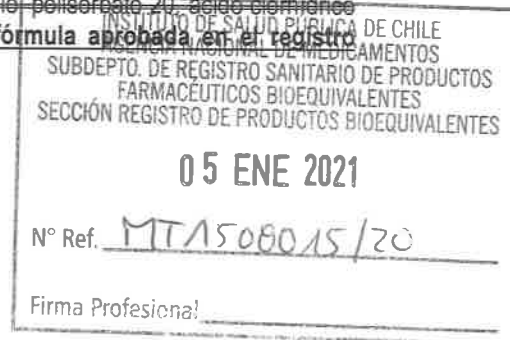
Deterioro renal o hepático:

Los requerimientos de insulina pueden disminuir (léase "Precauciones y advertencias").

Administración

General

Apidra® está preparada para administración subcutánea por inyección o con bombas de infusión externa. Apidra® también puede ser administrada por vía intravenosa bajo supervisión médica para el control glicémico con monitoreo cercano de glucosa en sangre y potasio sérico, para evitar hipoglicemias e hipokalemias. Para



**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

APIDRA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ mL

uso intravenoso, Apidra® deberá ser usado en concentraciones de 0,05 UI/ml a 1 UI/ml en sistemas de infusión usando bolsas de PVC (Ver Precaución y Manipulación).

NO ADMINISTRAR MEZCLAS DE INSULINA INTRAVENOSAMENTE. Apidra® puede ser diluida sólo en solución salina normal.

Administrar Apidra® ya sea por inyección subcutánea en la pared abdominal, el muslo o el músculo deltoides, o por infusión subcutánea continua en la pared abdominal.

Al igual que con todas las insulinas, los sitios de inyección dentro de una misma zona (abdomen, muslo o región deltoidea) deben rotarse entre una aplicación y otra para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea localizada. No inyectar en áreas de lipodistrofia o amiloidosis cutánea localizada (Ver secciones "Precauciones" y "Reacciones Adversas").

Como para todas las insulinas, la tasa de absorción – y consecuentemente el inicio y la duración de su acción – puede verse afectada por el sitio de inyección, el ejercicio y otras variables.

Mezcla con otras insulinas para inyección subcutánea

Se puede mezclar Apidra® con insulina humana NPH.

En caso de mezclar Apidra® con insulina humana NPH, debe ser Apidra® la insulina que primero se cargue dentro de la jeringa. Inyectar inmediatamente después de mezclar.

No administrar las mezclas por vía intravenosa

Infusión subcutánea continua con bomba de infusión

Apidra® puede usarse para infusión subcutánea continua de insulina con sistemas de bombas adecuados para la infusión de insulina (léase "Farmacodinamia"). Los pacientes que usarán perfusión subcutánea continua de insulina con sistemas de bombas deben ser entrenados de forma que se pueda verificar que entendieron fehacientemente las instrucciones.

Cambiar asépticamente el set de perfusión y el reservorio utilizados con Apidra® al menos cada 48 horas. Se deben observar los requisitos referidos a Apidra® respecto de tiempo de uso, frecuencia de cambio de los sets de perfusión, etc., dado que la información específica de este producto podría diferir de las instrucciones generales del manual de uso de la bomba. El incumplimiento de las instrucciones específicas de Apidra® puede provocar efectos adversos graves.

Cuando Apidra® es administrada con una bomba de perfusión de insulina o en forma intravenosa, no mezclar Apidra® con diluyentes u otras insulinas.

Los pacientes que reciben infusión subcutánea continua de insulina con sistemas de bombas deben disponer de una alternativa para la administración de insulina en caso de falla de los equipos. (Léase "Precauciones").

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a insulina glulisina o a cualquiera de los excipientes.
- Hipoglucemia

PRECAUCIONES

Debido a la corta duración de acción de Apidra®, los pacientes con diabetes también necesitarán una terapia con una insulina de acción más prolongada o con bomba de infusión de insulina para mantener un control adecuado de la glucosa.

Cualquier cambio de insulina se debe efectuar con cautela y únicamente bajo control médico. Cambios en la concentración de insulina, fabricante, tipo (por ej., regular, NPH, análogos), especies (animal, humana) o método de elaboración (ADN recombinante versus insulina de origen animal) puede requerir un cambio en la posología.

Puede ser necesario ajustar el tratamiento antidiabético oral concomitante.

Las necesidades de insulina pueden alterarse con condiciones concurrentes tales como enfermedad, trastornos emocionales o estrés.

Se debe indicar a los pacientes que realicen una rotación continua del lugar de inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea localizada. Existe un riesgo potencial de absorción tardía de insulina y empeoramiento del control glicémico después de las inyecciones de insulina en los sitios con estas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

APIDRA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ mL

reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el lugar de inyección en una zona no afectada produce hipoglicemia. Se recomienda el monitoreo de la glucosa en sangre después del cambio en el lugar de inyección, y se puede considerar el ajuste de la dosis de los medicamentos antidiabéticos (ver Sección "Reacciones Adversas").

• Hipoglicemia

El momento de la aparición de la hipoglicemia depende del perfil de acción de las insulinas usadas y puede, por lo tanto, cambiar cuando varía el régimen de tratamiento.

Bajo ciertas condiciones - como sucede con todas las insulinas - los síntomas que advierten la proximidad de una hipoglicemia pueden cambiar, ser menos intensos o estar ausentes, por ejemplo:

- si el control glicémico mejoró notoriamente,
- si la hipoglicemia se está desarrollando gradualmente,
- en pacientes ancianos,
- cuando existe neuropatía autonómica,
- en pacientes con diabetes de larga data, y
- en pacientes en tratamiento concomitante con ciertos fármacos (ver "Interacciones").

Las situaciones antes descritas pueden producir hipoglicemia severa (y posiblemente, pérdida de conciencia) antes de que el paciente se dé cuenta de que tal hecho está por suceder.

DETERIORO RENAL

Los requerimientos de Apidra®, como sucede con todas las insulinas, pueden verse reducidos en pacientes con deterioro renal (ver "Farmacocinética").

DETERIORO HEPÁTICO

En pacientes con deterioro hepático los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y al menor metabolismo de la insulina. (léase "Farmacocinética").

BOMBAS DE PERFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA

Un mal funcionamiento de la bomba de insulina o del equipo de perfusión o errores de manipulación pueden conducir rápidamente a hiperglicemia, cetosis y cetoacidosis diabética. Es necesaria una pronta identificación y corrección de la causa de hiperglicemia, cetosis y cetoacidosis diabética. Pueden ser requeridas inyecciones subcutáneas con Apidra® en su transcurso.

Los pacientes que reciban una terapia con bombas de perfusión subcutánea continua deben ser entrenados para administrar insulina por inyección y deben disponer de un sistema alternativo de administración de insulina (léase "Administración").

Dispositivos usados con los cartuchos de Apidra®:

- SoloSTAR® precargados, desechables.
- AllStar® y JuniorStar® (medias dosis) dispositivos reutilizables para cartuchos; no deben ser usados con otras plumas o dispositivos reutilizables ya que la exactitud de la dosis solo se ha establecido con estos dispositivos.

No todos los dispositivos pueden estar disponibles en su país.

INTERACCIONES

Una serie de sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden hacer necesario ajustes de la dosis de insulina.

Sustancias que pueden incrementar el efecto hipoglicemiante y la susceptibilidad a la hipoglicemia: antidiabéticos orales, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), disopiramida, fibratos;

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

APIDRA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ mL

fluoxetina, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO); pentoxifilina; propoxifeno; salicilatos y antibióticos sulfonamídicos.

Sustancias que pueden reducir el efecto hipoglicemiante: corticoesteroides; danazol; diazóxido; diuréticos; glucagón; isoniazida, estrógenos y progestágenos (por ej. en anticonceptivos orales), derivados de fenotiazina, somatropina; agentes simpaticomiméticos (ej. epinefrina, salbutamol, terbutalina); hormonas tiroideas; inhibidores de proteasa y medicamentos antipsicóticos atípicos (ej. olanzapina y clozapina).

Los betabloqueadores, clonidina, sales de litio o el alcohol podrían **potenciar o debilitar** el efecto hipoglicemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglicemia, la que en ocasiones puede ir seguida de hiperglicemia.

Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos tales como betabloqueadores, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de contraregulación adrenérgica pueden reducirse o desaparecer.

EMBARAZO

No existen estudios clínicos bien controlados sobre la utilización de insulina glulisina en mujeres embarazadas. Es esencial que las pacientes con diabetes preexistente o gestacional mantengan un buen control metabólico antes de la concepción y durante el embarazo. Las necesidades de insulina pueden reducirse durante el primer trimestre y generalmente aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Inmediatamente después del parto, las necesidades de insulina declinan rápidamente. Un cuidadoso monitoreo del control glicémico es esencial en estas pacientes.

Las pacientes diabéticas deben informar a su médico si están embarazadas o si tienen la intención de quedar embarazadas.

LACTANCIA

No se sabe si Apidra® es excretada en la leche humana.

Las mujeres que amamantan pueden requerir ajustes en la dosis de insulina y la dieta.

CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS O REALIZACIÓN DE OTRAS TAREAS PELIGROSAS

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar podría verse afectada como resultado de una hipoglicemia o hiperglicemia o, por ejemplo, como resultado de un defecto visual. Esto podría suponer un riesgo en aquellas situaciones donde estas capacidades son de especial importancia (por ejemplo: conducir un vehículo o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes de que tomen precauciones para evitar una hipoglicemia mientras conducen. Esto es especialmente importante en aquellas personas que tienen un conocimiento reducido o no tienen conocimiento de los síntomas de aviso de una hipoglicemia, o tienen episodios frecuentes de hipoglicemia. En estas circunstancias debe considerarse la conveniencia de conducir.

REACCIONES ADVERSAS.

Las reacciones adversas observadas fueron las ya conocidas para esta clase farmacológica y consecuentemente comunes a las insulinas.

Hipoglicemia

En general es la reacción adversa más común durante tratamientos insulínicos. Puede ocurrir cuando la dosis administrada es demasiado alta respecto de los requerimientos de insulina.

• **Alergias locales**

Se presentan ocasionalmente (enrojecimiento, hinchazón y picazón en el sitio de inyección de la insulina). Estas reacciones generalmente son transitorias y se resuelven entre unos pocos días y unas pocas semanas, durante el tratamiento con insulina. Algunas veces estas reacciones podrían no relacionarse con la insulina en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

APIDRA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ mL

si misma, sino con otros factores técnicos de la inyección tales como componentes irritantes del agente de limpieza de la piel o técnica defectuosa de inyección.

- **Alergias sistémicas a la insulina**

Las reacciones alérgicas sistémicas a la insulina, inclusive a la insulina glulisina, pueden – por ejemplo – asociarse con erupción (también prurito) en todo el cuerpo, falta de aire, jadeos, reducción de la presión sanguínea, pulso rápido o sudor. Los casos severos de alergia generalizada, incluyendo las reacciones anafilácticas, pueden conllevar riesgo de vida.

- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Como con cualquier tratamiento insulínico, puede aparecer lipodistrofia en el sitio de inyección y así demorarse la absorción de la insulina.

Se ha producido una amiloidosis cutánea localizada en el lugar de inyección con insulinas. Se ha informado hiperglicemia con inyecciones repetidas de insulina en áreas de amiloidosis cutánea localizada. Se ha informado hipoglicemia con un cambio repentino en un lugar de inyección no afectado.

La rotación continua del sitio entre las áreas de inyección permitidas puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Ver también "Reacciones adversas: alergias locales" Ver sección "Precauciones".

Se han informado errores de medicación en las que otras insulinas, particularmente de acción prolongada, han sido accidentalmente administradas en lugar de insulina glulisina. Para evitar estos errores se debe instruir al paciente de siempre chequear el tipo de insulina a administrar previo a realizar esta acción.

SOBREDOSIS

Síntomas

Podría aparecer hipoglicemia como resultado de un exceso de la actividad de la insulina relacionada con la ingesta de comida y el gasto de energía.

Tratamiento

Los episodios leves/moderados de hipoglucemia pueden tratarse normalmente con carbohidratos orales. Pueden requerirse ajustes en las dosis de medicamentos, en el patrón de comidas o en la actividad física.

Los episodios más severos, que culminan en coma, convulsiones o deterioro neurológico pueden tratarse con glucagón intramuscular/subcutáneo o glucosa intravenosa concentrada, administrado por un profesional sanitario. Puede ser necesaria una observación e ingestión sostenida de carbohidratos porque es posible que la hipoglucemia se repita después de una aparente recuperación clínica

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Grupo farmacoterapéutico: insulina análogos de acción rápida.

Código ATC: A10AB06

La insulina glulisina se produce mediante tecnología ADN-recombinante empleando *Escherichia coli* (cepa K12) no patógena como organismo de producción. Es un análogo de la insulina humana que difiere de esta en que el aminoácido asparagina de posición B3 está reemplazado por lisina, y la lisina de posición B29 está reemplazada por ácido glutámico.

a. FARMACODINAMIA

a.1. Mecanismo de acción

La actividad primaria de las insulinas y de los análogos de insulina (esto incluye a la insulina glulisina) es la regulación del metabolismo de la glucosa. Las insulinas disminuyen la glicemia estimulando la captación periférica de glucosa a través de los músculos esqueléticos y el tejido adiposo, e inhibiendo su producción hepática. Las insulinas inhiben la lipólisis del adipocito, inhiben la proteólisis y favorecen la síntesis de proteínas.

Después de su administración subcutánea, el efecto de Apidra® es de inicio más rápido y de menor duración que el de la insulina humana regular.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

APIDRA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ mL

Cuando se las administra por vía intravenosa, el efecto reductor de glucosa de Apidra® y de la insulina humana regular es equipotente.

Los estudios realizados en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes mostraron que Apidra®, cuando se administra por vía subcutánea, tiene un inicio de acción más rápido y una duración de acción más corta con respecto a la insulina humana regular.

En un estudio con pacientes con diabetes tipo 1 (n=20), se evaluaron – con dosis de 0,15 UI/kg - los perfiles reductores de glucosa de Apidra® y de insulina humana regular en varios momentos en relación con una ingesta estándar (ver Figura 1)

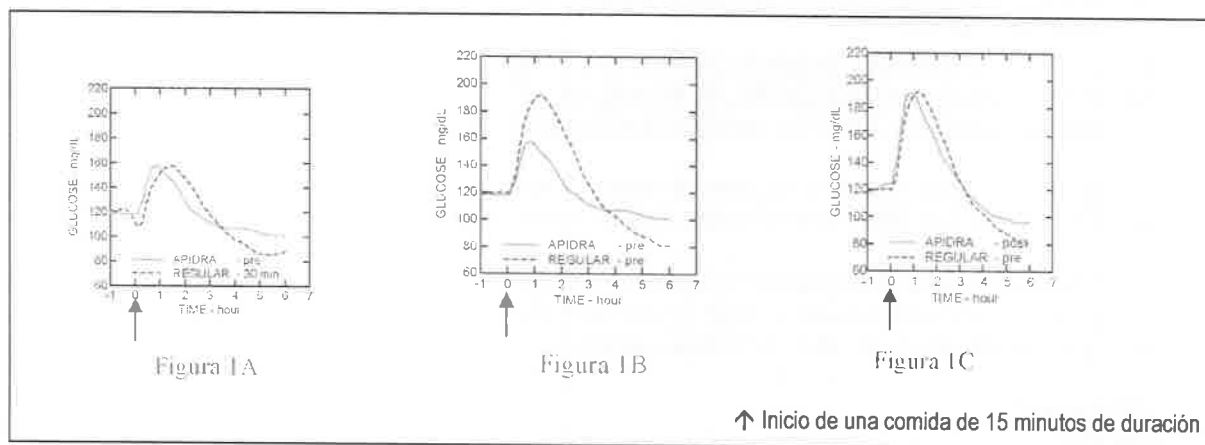


Figura 1: Efecto reductor de glucosa a lo largo de 6 horas. Apidra® administrada 2 minutos antes del comienzo de una comida (Apidra® pre), comparada con la insulina humana regular administrada 30 minutos antes del comienzo de una comida (REGULAR -30 min) (figura 1A), y comparada con insulina humana regular administrada 2 minutos antes de una comida (pre-REGULAR) (figura 1B). Apidra® administrada 15 minutos después del comienzo de una comida (Apidra® post), comparada con la insulina humana regular administrada 2 minutos antes del comienzo de una comida (pre-REGULAR) (figura 1C). En el eje de las X, cero (la flecha) es el comienzo de una comida de 15 minutos de duración.

Uso intravenoso:

Apidra® y la insulina regular humana tienen una actividad reductora de glucosa equipotente cuando son administradas por vía intravenosa. Dos estudios fase I evaluaron la administración intravenosa de Apidra®. En estos estudios, Apidra® demostró ser segura y bien tolerada.

a.2. Estudios clínicos

La eficacia y seguridad de Apidra® fueron estudiadas en pacientes adultos con diabetes tipo 1 y tipo 2 (n=2408). El parámetro primario de eficacia fue el control glicémico, medido como hemoglobina glicosilada (GHb, por sus siglas en inglés), y expresado como equivalentes de hemoglobina A1c (A1C).

a.2.1. Diabetes Tipo 1

Fue realizado un estudio en pacientes (n=672) con diabetes tipo 1 (26 semanas, aleatorizado, abierto, control activo) para evaluar la seguridad y eficacia de Apidra® respecto de insulina lispro cuando se las aplicaba por vía subcutánea dentro de los 15 minutos previos a una comida. Se administraba insulina glargina una vez por día, al anochecer, como insulina basal. Antes de iniciar el estudio hubo un periodo de preinclusión de 4 semanas donde se combinaron insulina lispro e insulina glargina seguido de la aleatorización. El control glicémico y las tasas de hipoglicemia que requirieron intervención de un tercero fueron comparables para los dos regímenes de tratamiento. La cantidad diaria de inyecciones de insulina y el total de dosis de Apidra® e

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

APIDRA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ mL

insulina lispro fueron similares. La disminución de A1C fue observada en los pacientes tratados con Apidra® sin un aumento de la dosis de insulina basal (ver Cuadro 1).

Cuadro 1: Diabetes Mellitus Tipo 1 – Adultos

Duración del tratamiento Tratamiento en combinación con la siguiente insulina basal:	26 semanas	
	Insulina glargina (Lantus®)	
	<u>Apidra®</u> 339	<u>Insulina lispro</u> 333
Cantidad de pacientes tratados		
A1C (%)		
Media final del estudio	7,46	7,45
Media ajustada de cambio respecto del valor basal	-0,14	-0,14
Apidra® - Insulina lispro		0,00
95% IC para diferencia de tratamiento		(-0,09; 0,10)
Dosis de insulina basal UI/día)		
Media final del estudio	24,16	26,43
Media ajustada de cambio respecto de valor basal	0,12	1,82
Dosis de insulina de acción corta (U/día)		
Media final del estudio	29,03	30,12
Media ajustada de cambio respecto del valor basal	-1,07	-0,81
	0,02	0,02
Hipoglicemia (eventos/mes/paciente)*		
Cantidad media de inyecciones diarias de insulina de acción corta	3,36	3,42

*eventos que requirieron la asistencia de un tercero durante los últimos 3 meses del estudio.

a.2.2. Diabetes Tipo 2

Fue realizado un estudio en pacientes (n=876) tratados con insulina con diabetes tipo 2 (26 semanas, aleatorizado, abierto, control activo) para evaluar la seguridad y eficacia de Apidra® administrada dentro de los 15 minutos previos a una comida respecto de insulina humana regular administrada 30 a 45 minutos antes de una comida. Se administraba insulina humana NPH dos veces por día como insulina basal. Antes de iniciar el estudio hubo un período de preinclusión de 4 semanas donde se combinaron insulina humana regular e insulina humana NPH en todos los pacientes. El promedio de índice de masa corporal (IMC) de los pacientes fue 34,55 kg/m². Al momento de la aleatorización el 58% de los pacientes estaban recibiendo antidiabéticos orales y se les indicó que continuarán con ellos a la dosis habitual que venían empleando. La mayoría de los pacientes (79%) mezcló su insulina de acción corta con la insulina humana NPH inmediatamente antes de la inyección con Apidra® se observó una mayor reducción de A1C respecto del valor basal. Al finalizar el período de tratamiento los niveles postprandiales de glucemia en el grupo con Apidra® fueron más bajos que los del grupo con insulina humana regular. Las tasas de hipoglicemia que requirieron intervención de terceros fueron comparables para los dos regímenes de tratamiento. No se observaron diferencias entre el grupo con Apidra® y el grupo con insulina humana regular respecto de la cantidad de inyecciones diarias, o de dosis de insulina basal o de acción corta (ver Cuadro 2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APIDRA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ mL

Cuadro 2: Diabetes Mellitus Tipo 2 – Adultos

Duración del tratamiento Tratamiento en combinación con la siguiente insulina basal:	26 semanas	
	Insulina humana NPH	
	<u>Apidra®</u>	<u>Insulina humana regular</u>
Cantidad de pacientes tratados	435	441
A1C (%)		
Media final del estudio	7,11	7,22
Media ajustada de cambio respecto del valor basal	-0,46	-0,30
Apidra® - Insulina humana regular		-0,16
95% IC para diferencia tratamiento		(-0,26; -0,05)
Dosis de insulina basal (U/día)		
Media final del estudio	65,34	63,05
Media ajustada de cambio respecto del valor basal	5,73	6,03
Dosis de insulina de corta acción (U/día)		
Media final del estudio	35,99	36,16
Media ajustada de cambio respecto de la línea basal	3,69	5,00
	0,00	0,00
Hipoglucemia (eventos/mes/paciente)*		
Cantidad media de inyecciones diarias de insulina de acción corta	2,27	2,24

*eventos que requirieron la asistencia de un tercero durante los últimos 3 meses del Estudio

Administración pre- y post-ingesta de comida (diabetes tipo 1)

Fue realizado un estudio en pacientes (n=860) con diabetes tipo 1 (12 semanas, aleatorizado, abierto, control activo) para evaluar la seguridad y eficacia de Apidra® administrada en distintos momentos respecto de la ingesta de una comida. Se administró Apidra® por vía subcutánea ya sea dentro de los 15 minutos previos a la comida o inmediatamente después de ésta, y la insulina humana regular – también por vía subcutánea – 30 a 45 minutos antes de la comida. Las comparaciones realizadas en este estudio fueron:

- Apidra® antes de la ingesta vs insulina humana regular 30 a 45 minutos antes de la comida
- Apidra® después de la ingesta vs insulina humana regular 30 a 45 minutos antes de la comida
- Apidra® antes de la ingesta vs Apidra® después de la ingesta

Se administró insulina glargina una vez por día, al ir a dormir, como insulina basal. Antes de iniciar el estudio hubo un período de preinclusión de 4 semanas combinando insulina humana regular e insulina glargina seguido de aleatorización. El control glicémico y las tasas de hipoglucemia que requirieron intervención de terceros fueron comparables entre los regímenes de tratamiento. Fueron observadas reducciones significativas en A1C respecto del valor basal en los tres regímenes de tratamiento. No se observaron cambios respecto de los valores basales entre los tratamientos respecto de la cantidad diaria total de inyecciones de insulina. Se observó aumento en la dosis diaria de insulina de acción corta con insulina humana regular (ver Cuadro 3).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

APIDRA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ mL

Cuadro 3: Diabetes Mellitus Tipo 1 – Adultos

	12 semanas	12 semanas	12 semanas
Duración del tratamiento			
Tratamiento en combinación con la siguiente insulina basal:	Insulina glargina (Lantus®)	Insulina glargina (Lantus®)	Insulina glargina (Lantus®)
	<u>Apidra® pre-prandial</u>	<u>Apidra® post-prandial</u>	<u>Insulina humana regular</u>
	286	296	278
Cantidad de pacientes tratados			
A1C (%)			
Media final del estudio	7,46	7,58	7,52
Media ajustada de cambio respecto de valor basal*	-0,26	-0,11	-0,13
Dosis de insulina basal (U/día)			
Media final estudio	29,49	28,77	28,46
Media ajustada de cambio respecto de valor basal	0,99	0,24	0,65
Dosis de insulina de corta acción (U/día)			
Media objetivo final estudio	28,44	28,06	29,23
Media ajustada de cambio respecto de valor basal	-0,88	-0,47	1,75
	0,05	0,05	0,13
Hipoglicemia (eventos/mes/paciente)**			
Cantidad media de inyecciones diarias de insulina de acción corta	3,15	3,13	3,03

* Media ajustada de cambio respecto del valor basal para diferencia de tratamiento (98,33% IC para diferencia de tratamiento): Apidra® pre-comida versus Insulina Regular Humana -0,13 (-0,26; 0,01); Apidra® post-comida versus Insulina Regular Humana 0,02 (-0,11; 0,16); Apidra® post-comida 0,15 (0,02; 0,29).

** Eventos que requirieron la asistencia de un tercero durante todo el tratamiento.

Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) (diabetes tipo 1)

Fue realizado un estudio en pacientes (n=59) con diabetes tipo 1 (12 semanas, aleatorizado, abierto, control activo) para evaluar el uso de Apidra® administrada por medio de una bomba externa (Apidra® versus insulina aspártica). Se observó tasa mensual baja de oclusión de catéter en ambos grupos de tratamiento (Apidra®: 0,08 oclusiones/mes; insulina aspártica 0,15 oclusiones/mes). También se vio una incidencia similar de reacciones en el sitio de infusión entre Apidra® (n=3/29; 10,3%) e insulina aspártica (n=4/30; 13,3%). Apidra® fue estudiada en los siguientes equipos de infusión y bombas: Disetronic® H-Tron® plus V100 y D-Tron™ con catéteres Disetronic (Rapid™, Rapid C™ y D™, y Tender™); MiniMed® -modelos 506, 507, 507c y 508 - con catéteres MiniRed (Soft-set Ultimate QR™ y Quick-set™).

Pediatría: Diabetes mellitus tipo 1

Fue realizado un estudio fase III, 26 semanas, abierto, controlado (=572) para evaluar la eficacia y seguridad de insulina glulisina subcutánea en niños y adolescentes con diabetes mellitus Tipo I, en comparación con insulina lispro administrada subcutáneamente dentro de los 15 minutos previos a la comida. Insulina glargina se administró una vez al día en la noche o NPH dos veces por día en la mañana y la noche como insulina basal. El estudio consistió en un periodo de 4 semanas de run-in durante el que los pacientes recibieron NPH o insulina glargina combinada con insulina lispro, seguida de 26 semanas de tratamiento. El grado de control glucémico, la tasa de hipoglucemias que requirieron intervención de terceros, y la frecuencia de episodios

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

APIDRA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ mL

hipoglucémicos, reportados como eventos adversos serios fueron comparables para los dos regímenes de tratamiento. Los pacientes que recibieron glulisina requirieron incrementos significativamente menores desde el inicio al punto final en la dosis diaria de insulina basal, de insulina de acción rápida y dosis totales de insulina para lograr controles glucémicos similares a los pacientes que recibieron lispro. (Ver Cuadro 4).

Cuadro 4: Diabetes Mellitus Tipo 1 – Pediátrico

Duración del tratamiento Tratamiento en combinación con:	26 semanas	
	<u>Apidra®</u>	<u>Insulina lispro</u>
A1C (%)		
Cantidad de pacientes tratados	271	291
Media del valor basal	8,20	8,17
Media ajustada de cambio respecto del valor basal	0,10	0,16
Apidra® - Insulina Lispro		-0,06
95% IC para diferencia tratamiento		(-0,24; 0,12)
Dosis de insulina basal (U/día)		
Media final del estudio	28,41	28,86
Media ajustada de cambio respecto de valor basal	1,09	2,22
Dosis insulina de acción rápida (U/día)		
Media final del estudio	25,48	26,97
Media ajustada de cambio respecto del valor basal	1,36	2,71
	77,0	80,3
Porcentaje de pacientes con una cantidad de inyecciones diarias de insulina de acción rápida promedio ≥ 3		

FARMACOCINÉTICA

Absorción y biodisponibilidad

Los perfiles farmacocinéticos en voluntarios sanos y pacientes diabéticos (tipos 1 ó 2) demostraron que la absorción de la insulina glulisina era alrededor de dos veces más rápida (con un máximo de concentración de aproximadamente el doble de altura) que la de la insulina humana regular.

En un estudio en pacientes con diabetes tipo 1 (n=20) después de administración subcutánea de 0,15 UI/kg, la T_{max} fue 55 minutos y la C_{max} 82 µU/ml para la insulina glulisina mientras que para la insulina humana regular el T_{max} fue 82 minutos y la C_{max} 46 µU/ml. El tiempo medio de residencia de la insulina glulisina fue más corto (98 min) que el de la insulina humana regular (161 min). Ver Figura 2.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

APIDRA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ mL

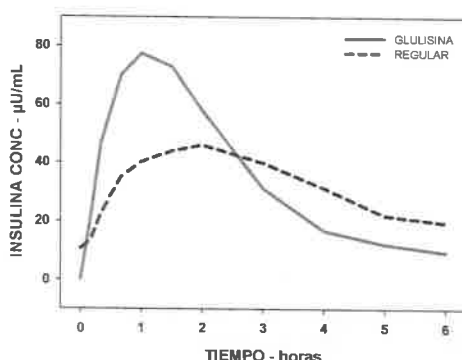


Figura 2: Perfil farmacocinético de insulina glulisina e insulina humana regular en pacientes diabéticos tipo 1 luego de una dosis de 0,15 U/kg.

Los perfiles de tiempo-concentración fueron similares cuando Apidra® fue inyectada subcutáneamente en diferentes áreas del cuerpo, con una absorción levemente más rápida cuando se la inyectó en el abdomen en comparación con el músculo deltoides o el muslo. La biodisponibilidad absoluta de la insulina glulisina - luego de administración subcutánea - es de alrededor del 70%, independientemente del lugar de inyección (abdomen 73%, músculo deltoides 71%, muslo 68%).

Distribución y eliminación

La distribución y eliminación de la insulina glulisina y la insulina humana regular después de administración intravenosa son similares. Los volúmenes de distribución son de 13 y 21 litros, y las vidas-media de 13 y 17 minutos respectivamente. Después de administración subcutánea, la insulina glulisina se elimina más rápido que la insulina humana regular (con una vida-media aparente de 42 minutos respecto de los 86 minutos de esta última).

Farmacocinética en distintos grupos poblacionales

Raza y Género

La información del efecto de la raza y el género sobre la farmacocinética de Apidra® no está disponible. Sin embargo, en la Fase III de ensayos clínicos en adultos (n = 2408), análisis de subgrupos basados en el género no mostraron diferencias en la seguridad y eficacia entre Apidra® y otras formulaciones de insulina de acción corta.

Pacientes pediátricos

Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de Apidra® y la insulina humana regular fueron evaluadas en un estudio realizado con pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 [(niños 7 – 11 años de edad, n=10) y adolescentes (12-16 años de edad, n=10)]. Las diferencias relativas en la farmacocinética y farmacodinamia entre Apidra® y la insulina humana regular en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 fueron similares a las observadas entre adultos sanos y adultos con diabetes tipo 1.

Obesidad

El comienzo más rápido de acción y la menor duración de actividad de Apidra® e insulina lispro respecto de la insulina regular humana se mantuvieron en una población obesa no diabética. El mantenimiento del rápido inicio de acción fue mejor con la insulina glulisina que con la insulina lispro (Ver Figura 3).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

APIDRA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ mL

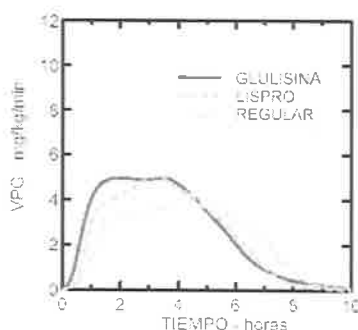


Figura 3: Tasas de infusión de glucosa en un estudio de clamp euglicémico luego de inyección subcutánea de 0,3 UI/kg de Apidra®, insulina lispro o insulina regular humana en una población obesa.

Deterioro renal

Estudios con insulina humana han demostrado aumentos en los niveles de circulación de insulina en pacientes con deterioro renal. En un estudio realizado con 24 sujetos no diabéticos que cubrió un amplio rango de variación de las funciones renales ($\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$; $30\text{-}50 \text{ ml/min}$; $< 30 \text{ ml/min}$), generalmente se mantuvieron las propiedades farmacocinéticas. Léase "Precauciones y advertencias: deterioro renal".

Deterioro hepático

No se ha estudiado el efecto del deterioro hepático sobre la farmacocinética de Apidra®. No obstante, algunos estudios con insulina humana han demostrado aumentos en los niveles de circulación de insulina en pacientes con falla hepática. En pacientes con disfunción hepática pueden ser necesarios el control cuidadoso de la glucosa y el ajuste de la dosis (inclusive la de Apidra®). Ver también "Precauciones y advertencias: deterioro hepático".

Embarazo

No ha sido estudiado el efecto del embarazo sobre la farmacocinética y farmacodinamia de Apidra®.

PREPARACIÓN Y MANIPULACIÓN

General

Antes de usar, mantener Apidra® a temperatura ambiente durante 1 a 2 horas.

Apidra® puede usarse solo si la solución es clara, incolora, sin partículas sólidas visibles y si tiene aspecto tipo acuoso.

Las instrucciones para el uso de Apidra® en bombas o en las lapiceras deben ser seguidas estrictamente.

No volver a usar las lapiceras SoloSTAR® vacías nunca; desecharlas adecuadamente.

Lapicera SoloSTAR® leer las instrucciones de uso al final del texto.

Cartuchos

Los cartuchos de Apidra® no están diseñados para permitir la mezcla con otra insulina en el cartucho.

Uso Intravenoso:

Para uso intravenoso, Apidra® debe ser usado a una concentración de 1 unidad de insulina glulisina por ml en sistemas de infusión con líquido estéril de cloruro de sodio al 0,9% usando bolsas de infusión de PVC con una guía de infusión exclusiva. Luego de la dilución para el uso intravenoso la solución debe ser inspeccionada visualmente antes de su uso para evaluar la presencia de partículas y decoloración previa a la administración, siempre que la solución y el contenedor lo permita.

No usar nunca si la solución presenta turbidez o si contiene partículas; sólo usar si se encuentra límpida e incolora.

Apidra® ha sido hallada incompatible con soluciones de Dextrosa y Ringer, y por lo tanto, no puede ser usada con estas soluciones. El uso de otras soluciones no ha sido estudiado.

PRESENTACIONES:

Apidra® 100UI/ml solución inyectable: 1 cartucho de 3 ml

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

APIDRA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ mL

Apidra® 100UI/ml solución inyectable: 1 vial de 10 ml

Lapicera prellenada descartable SoloStar® con 3 ml: estuche con 1 lapicera

Nota: no todas las presentaciones son comercializadas en los países

APIDRA® solución inyectable en lapicera prellenada descartable SoloSTAR®

LAPICERA SOLOSTAR®

INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y DESCARTE

SoloSTAR® es una lapicera prellenada para la inyección de insulina. Su médico ha decidido que APIDRA® SoloSTAR® es adecuado para usted.

Antes de usar SoloSTAR®, hable con su médico, o farmacéutico o enfermera sobre la técnica de inyección adecuada.

Lea estas instrucciones detenidamente antes de usar su SoloSTAR®. Si usted no está capacitado para seguir completamente las instrucciones por sí solo, use SoloSTAR® sólo si cuenta con la ayuda de una persona que pueda seguir las instrucciones. Sostenga la lapicera como se muestra en las instrucciones. Para asegurar que usted puede leer la dosis correctamente, sostenga la lapicera horizontalmente, con la aguja hacia la izquierda y el selector de dosis a la derecha como muestra la imagen que sigue.

Usted puede fijar dosis de 1 a 80 unidades en pasos de 1 unidad. Cada lapicera contiene dosis múltiples. Guarde este prospecto para futuras consultas.

Diagrama esquemático de la lapicera:



Información importante para utilizar SoloSTAR®

- Antes de cada uso, inserte siempre una aguja nueva. Utilice únicamente las agujas compatibles con SoloSTAR®.
- Antes de cada inyección, realice siempre la prueba de seguridad (léase Paso 3).
- Esta lapicera es únicamente para su uso. No lo comparta con nadie más.
- Si su inyección la realiza otra persona, se debe tener especial precaución para evitar accidentes con la aguja y la transmisión de infecciones.
- Nunca utilice SoloSTAR® si está estropeado o si no está seguro de que funciona correctamente.
- Disponga siempre de un SoloSTAR® de reserva, por si su SoloSTAR® se pierde o estropea.

Paso 1. Comprobación de la insulina

- A. Compruebe la etiqueta de su SoloSTAR® para asegurarse de que contiene la insulina correcta. APIDRA® SoloSTAR® es azul con un botón de inyección azul oscuro con un anillo que sobresale en el extremo.
- B. Retire el capuchón de la lapicera.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

APIDRA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ mL

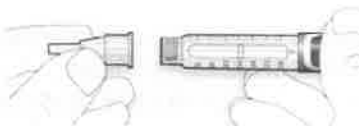
- C. Compruebe el aspecto de su insulina. APIDRA es una insulina transparente. No utilice SoloSTAR® si la insulina es opaca, con color o contiene partículas.

Paso 2. Colocación de la aguja

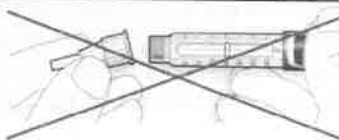
Utilice siempre una aguja nueva y estéril para cada inyección. Esto ayuda a prevenir contaminaciones y posibles bloqueos de la aguja.

Antes de usar la aguja, lea cuidadosamente los "INSTRUCCIONES DE USO" que acompañan las agujas. Recuerde que las agujas que se muestran en las imágenes son ilustrativas. Limpie el sello de goma con alcohol

- A. Retire el sello protector de la nueva aguja.
- B. Alinee la aguja con la lapicera, y manténgala recta mientras la inserta (enrósquela o empújela dependiendo del tipo de aguja).



- Si la aguja no se mantiene recta mientras se inserta, el sello de goma puede romperse y dar lugar a pérdidas o a la rotura de la aguja.



Paso 3. Prueba de seguridad

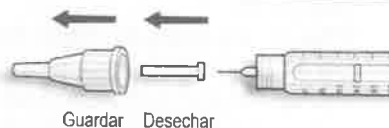
Antes de cada inyección realice siempre la prueba de seguridad. Esta garantiza que usted recibe la dosis exacta ya que:

1. se asegura que la lapicera y la aguja funcionan perfectamente
2. se eliminan las burbujas de aire

- A. Seleccione una dosis de 2 unidades girando el selector de la dosis.

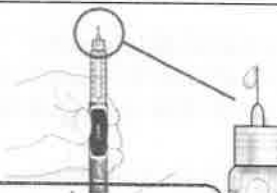


- B. Retire el protector exterior de la aguja y guárdelo para retirar la aguja utilizada después de cada inyección. Retire el protector interior de la aguja y deséchelo.



- C. Sujete la lapicera con la aguja apuntando hacia arriba.

- D. Golpee ligeramente el reservorio de insulina para que las burbujas de aire suban hacia la aguja.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

APIDRA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ mL

Después de cada inyección elimine la aguja y conserve SoloSTAR® sin la aguja.

Esto ayuda a prevenir:

- Contaminaciones y/o infecciones
 - Entrada de aire en el reservorio de insulina y pérdida de insulina que puede dar lugar a una dosis inexacta.
- A.** Coloque el protector exterior de la aguja en la aguja, y utilícelo para desenroscar la aguja de la lapicera. Para reducir el riesgo de accidentes con la aguja, no coloque nunca el protector interior.
- Si su inyección la realiza otra persona, o si usted está administrando una inyección a otra persona, debe tener especial precaución cuando elimine y deseche la aguja. Siga las instrucciones de seguridad recomendadas para eliminar y desechar la aguja (p. ej., siga las instrucciones de su médico), para reducir el riesgo de accidentes y la transmisión de enfermedades infecciosas.
- B.** Deseche la aguja de forma segura, tal y como le enseñó su profesional sanitario.
- C.** Coloque el capuchón de la lapicera siempre después de cada inyección y guarde la lapicera hasta su próxima inyección.

Instrucciones de Conservación

Revise el prospecto para seguir las instrucciones de cómo conservar SoloSTAR®.

Si SoloSTAR® está conservado en frío, debe sacarse de 1 a 2 horas antes de la inyección para que tome temperatura ambiente. La inyección de insulina fría es más dolorosa.

Mantenga su SoloSTAR® en un lugar refrigerado (entre +2 °C a +8°C) hasta su primer uso. No permita que se congele. No colocarlo cerca del congelador de su heladera o cerca de un envase congelado.

Luego de retirar su SoloSTAR® de la heladera, para su uso o como repuesto, puede utilizar el mismo por un lapso de 28 días. Durante este lapso puede mantenerse de manera segura a temperatura ambiente de hasta 25 °C, protegido de la luz y el calor directo y no debe almacenarse en el congelador. No lo utilice luego de transcurrido este tiempo.

SoloSTAR® debe desecharse en forma segura.

Mantenimiento

Proteja SoloSTAR® del polvo y la suciedad.

Puede limpiar la parte exterior de su SoloSTAR® con un trapo húmedo.

No ponga en remojo, lave o lubrique la lapicera, podría estropearlo.

SoloSTAR® está diseñado para funcionar con precisión y seguridad. Debe manipularse con cuidado. Evite situaciones en las que SoloSTAR® pudiera estropearse. Si le preocupa que su SoloSTAR® pueda estar estropeado, utilice uno nuevo.

TIPOS DE AGUJAS PARA USO con SoloSTAR®

BD Ultra Fine™	32 Gauges	4 mm	Caja x 100 u
BD Ultra Fine™	31 Gauges	5 mm	Caja x 100 u
BD Ultra Fine™	31 Gauges	8 mm	Caja x 100 u

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre +2°C y +8°C (en refrigerador). Proteger de la luz. No congelar.

No colocar cerca del congelador o de un envase congelado.

Descartar el producto en caso de congelamiento.

Apidra® puede mantenerse sin refrigerar y usarse hasta 28 días después de retirado de la heladera, alejado del calor y la luz directos, siempre que la temperatura no supere los 25°C.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

APIDRA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ mL

- E. Presione el botón de inyección completamente. Compruebe que la insulina aparece en el extremo de la aguja.

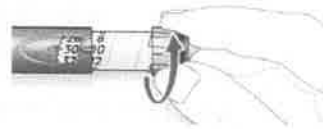
Puede realizar la prueba de seguridad varias veces hasta que aparezca insulina.

- Si no sale insulina, compruebe las burbujas de aire y repita la prueba de seguridad dos veces más hasta eliminarlas.
- Si aún así no sale insulina, la aguja podría estar bloqueada. Cambie de aguja e inténtelo de nuevo.
- Si no sale insulina después de cambiar la aguja, su SoloSTAR® podría estar estropeado. No use este SoloSTAR®.

Paso 4. Selección de la dosis

Puede seleccionar la dosis en pasos de 1 unidad, desde un mínimo de 1 unidad hasta un máximo de 80 unidades. Si usted necesita una dosis superior a 80 unidades, deberá administrarse dos o más inyecciones.

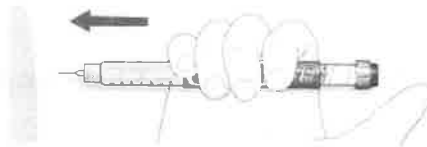
- A. Compruebe que en la ventana de la dosis aparece "0" después de la prueba de seguridad.
- B. Seleccione su dosis (en el siguiente ejemplo, la dosis seleccionada es de 30 unidades). Si usted gira demás el selector de la dosis, puede volver hacia atrás.



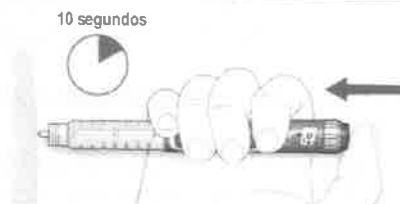
- No presione el botón de inyección mientras gira, ya que la insulina podría salir.
- No podrá girar el selector de la dosis si el número de unidades supera las que quedan en la lapicera. No fuerce el selector de la dosis. En este caso usted puede inyectarse lo que queda en la lapicera y completar su dosis con un nuevo SoloSTAR® o utilizar un SoloSTAR® nuevo para la dosis completa.

Paso 5. Inyectar la dosis

- A. Utilice el método de inyección que le enseñaron.
- B. Inserte la aguja en la piel.
- C. Libere la dosis presionando el botón de inyección por completo. El número que aparece en la ventana de la dosis volverá a "0" cuando se inyecte.



- D. Mantenga el botón de inyección presionado por completo. Lentamente cuente hasta 10 antes de retirar la aguja de la piel. Esto garantiza que se libera la dosis completa.
- El émbolo de la lapicera se mueve con cada dosis.
- El émbolo llegará al final del cartucho cuando se hayan utilizado el total de las 300 unidades.



Paso 6. Retirar y eliminar la aguja

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
APIDRA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ mL

Uso intravenoso:

Las bolsas de infusión preparadas como lo indicado en la sección "*preparación y manipulación*", son estables a temperatura ambiente por un período de 48 hrs. Debe descartarse si la exposición fue mayor a 48 hrs o si estuvo expuesta a temperaturas mayores a 37 grados.

Proteja su SoloSTAR® de la tierra y el polvo. Puede limpiar su SoloSTAR® con un trapo limpio. No lavar ni lubricar ya que esto puede dañar el dispositivo. Su SoloSTAR® se encuentra diseñado para trabajar de manera precisa y segura. Debe tratarse con cuidado. Evite las situaciones en las que SoloSTAR® pueda dañarse. Si usted piensa que su SoloSTAR® puede encontrarse dañado, utilice uno nuevo.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

Venta bajo Receta médica

Elaborado por:

Sanofi-aventis Deutschland GmbH, Brüningstraße 50, D-65926 Frankfurt Am Main - Alemania

Importado por:

Sanofi Aventis de Chile S.A., Av. Presidente Riesco N° 5435, piso 18, oficina 1802, Las Condes, Santiago, Chile.

Mayor información disponible en el Dpto. Médico de Sanofi-Aventis Teléfono 233408400

Ultima Revisión: CCDS V12_APIDRA_LRC10Sep20_OCT2020-

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**