



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 7259**

BUENOS AIRES, 11 DIC 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015452-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI – AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada APIDRA / INSULINA GLULISINA Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, INSULINA GLULISINA (que corresponde a 100U) 3,49 mg; aprobada por Certificado N° 52.571.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

①

12/11



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 7259**

Que a fojas 128 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada APIDRA / INSULINA GLULISINA Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, INSULINA GLULISINA (que corresponde a 100U) 3,49 mg, aprobada por Certificado N° 52.571 y Disposición N° 6461/05, propiedad de la firma SANOFI - AVENTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 64 a 126.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6461/05 los prospectos autorizados por las fojas 64 a 84, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **7 2 5 9**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.571 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015452-12-1

DISPOSICIÓN N° **7 2 5 9**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

9  
CZ



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7259**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.571 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANOFI - AVENTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: APIDRA / INSULINA GLULISINA Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, INSULINA GLULISINA (que corresponde a 100U) 3,49 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6461/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008250-04-1.-

5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3582/11.-	Prospectos de fs. 64 a 126, corresponde desglosar de fs. 64 a 84.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANOFI - AVENTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

5)

52



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Autorización N° 52.571 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
11 DIC 2012  
días.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-015452-12-1

DISPOSICIÓN N°

**7 2 5 9**

js

*(Handwritten initials)*

*(Handwritten signature)*  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



**SANOFI**

**APIDRA®  
INSULINA GLULISINA**  
Solución inyectable – Vías SC – IV.

- Lapicera prellenada descartable SoloStar® con 3 ml
- Frasco ampolla con 10 ml

**Venta bajo receta**

**Industria alemana**

**COMPOSICIÓN**

Cada mililitro contiene:

Insulina glulisina (que corresponde a 100 U) 3,49 mg

Excipientes: m-cresol 3,15 mg, trometamina 6 mg, cloruro sódico 5 mg, polisorbato 20: 0,01 mg, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s.p. pH 7,3, agua c.s.p. 1 ml

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Hipoglucemiante análogo de insulina humana, de acción ultrarrápida.

**Código ATC:** A10AB06

**INDICACIONES**

Diabetes mellitus cuando se requiera tratamiento con insulina.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**

La insulina glulisina se produce mediante tecnología ADN-recombinante empleando *Escherichia coli* (cepa K12) no patogénica 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 glucemia 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.

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 U/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 (Apidra® –pre) antes del comienzo de una comida comparada con insulina humana regular administrada 30 minutos (Regular – 30 min) antes del comienzo de una comida (figura 1A) y comparada con insulina humana regular (Regular –pre) administrada 2 minutos antes de una comida (figura 1B). Apidra® administrada 15 minutos (Apidra® –post) después del comienzo de una comida comparada con insulina humana regular (Regular –pre) administrada 2 minutos antes



comida comparada con insulina humana regular (Regular -pre) administrada 2 minutos antes de una comida (figura 1C). En el eje x, cero (0) es el comienzo de una comida de 15 minutos de duración.

A continuación se detalla la traducción

Glucose = Glucosa

Time - hour = Tiempo - horas

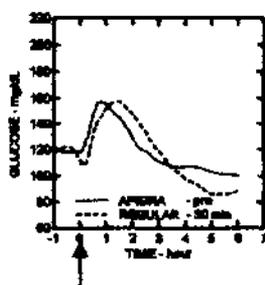


Figura 1A

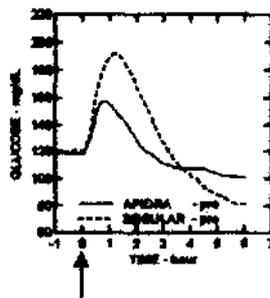


Figura 1B

↑ Inicio de una comida de 15 minutos de duración

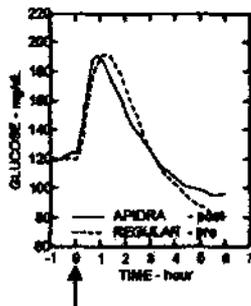


Figura 1C

**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 glucémico, 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

Handwritten mark resembling the number '4'.



7259

SANOFI

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 glucémico y las tasas de hipoglucemia 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 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	26 semanas	
	Tratamiento en combinación con la siguiente insulina basal:	
	Insulina glargina (Lantus®)	
	<u>Apidra®</u>	<u>Insulina lispro</u>
<b>Cantidad de pacientes tratados</b>	339	333
<b>A1C (%)</b>		
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)
<b>Dosis de insulina basal (U/día)</b>		
Media final del estudio	24,16	26,43
Media ajustada de cambio respecto de valor basal	0,12	1,82
<b>Dosis de insulina de acción corta (U/día)</b>		
Media final del estudio	29,03	30,12
Media ajustada de cambio respecto del valor basal	-1,07	-0,81
<b>Hipoglucemia (eventos/mes/paciente)*</b>	0,02	0,02
<b>Cantidad media de inyecciones diarias de insulina de acción corta</b>	3,36	3,42

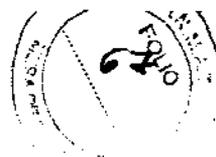
\* eventos que requirieron la asistencia de un tercero durante los últimos 3 meses del estudio.

**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 periodo 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/m<sup>2</sup>. 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 periodo 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 hipoglucemia 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).

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Camarín

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Verónica N. Aguilera  
Farmacéutica - M.N. 11.956  
Directora Técnica



7259



Cuadro 2: Diabetes Mellitus Tipo 2 – Adultos

Duración del tratamiento	26 semanas	
	Insulina humana NPH	
Tratamiento en combinación con la siguiente insulina basal:	<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
Hipoglucemia (eventos/mes/paciente)*	0,00	0,00
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 esta, 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 respecto de insulina humana regular
- Apidra® después de la ingesta respecto de insulina humana regular
- Apidra® antes de la ingesta respecto de 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 glucémico 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).

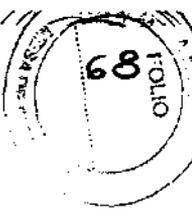
Cuadro 3: Diabetes Mellitus Tipo 1 – Adultos

Duración del tratamiento	12 semanas	12 semanas	12 semanas
	Insulina glargina (Lantus®)	Insulina glargina (Lantus®)	Insulina glargina (Lantus®)
Tratamiento en combinación con la siguiente insulina basal:	<u>Apidra® pre-prandial</u>	<u>Apidra® post-prandial</u>	<u>Insulina humana regular</u>

Handwritten initials 'CH'

Handwritten signature

sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Verónica N. Aguilar  
 Farmacéutica - M.N. 11.658  
 Directora Técnica  
 Disposición N° ...



259



SANOFI

<b>Cantidad de pacientes tratados</b>	286	296	278
<b>A1C (%)</b>			
Media final del estudio	7,46	7,58	7,52
Media ajustada de cambio respecto de valor basal*	-0,26	-0,11	-0,13
<b>Dosis de insulina basal (U/día)</b>			
Media final estudio	29,49	28,77	28,46
Media ajustada de cambio respecto de valor basal	0,99	0,24	0,65
<b>Dosis de insulina de corta acción (U/día)</b>			
Media objetivo final estudio	28,44	28,06	29,23
Media ajustada de cambio respecto de valor basal	-0,88	-0,47	1,75
<b>Hipoglucemia (eventos/mes/paciente)**</b>	0,05	0,05	0,13
<b>Cantidad media de inyecciones diarias de insulina de acción corta</b>	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**

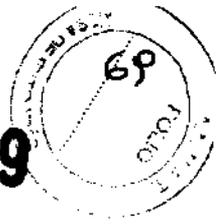
Fue realizado un estudio fase III, 26 semanas, abierto, controlado (n=572) para evaluar la eficacia y seguridad de insulina glulisina subcutánea en niños y adolescentes con diabetes mellitus Tipo I, en comparación con insulina lispro administrada subcutáneamente dentro de los 15 minutos previos a la 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 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**

<b>Duración del tratamiento</b>	26 semanas
<b>Tratamiento en combinación con:</b>	NPH o Lantus®

CH

7259



**SANOFI**

	<u>Apidra®</u>	<u>Insulina lispro</u>
<b>A1C (%)</b>		
<b>Cantidad de pacientes tratados</b>	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)
<b>Dosis de insulina basal (U/día)</b>		
Media final del estudio	28,41	28,86
Media ajustada de cambio respecto de valor basal	1,09	2,22
<b>Dosis insulina de acción rápida (U/día)</b>		
Media final del estudio	25,48	26,97
Media ajustada de cambio respecto del valor basal	1,36	2,71
<b>Porcentaje de pacientes con una cantidad de inyecciones diarias de insulina de acción rápida promedio <math>\geq</math> 3</b>	77,0	80,3

**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 U/kg, la Tmax fue 55 minutos y la Cmax 82 µU/ml para la insulina glulisina mientras que para la insulina humana regular el Tmax fue 82 minutos y la Cmax 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.

A continuación se detalla la traducción:

- Insulín = Insulina
- Glulisine = Glulisina
- Time – min = Tiempo - min

**Figura 2:**

Perfiles farmacocinéticos de insulina glulisina e insulina humana regular en pacientes diabéticos tipo 1 luego de una dosis de 0,15 U/kg.

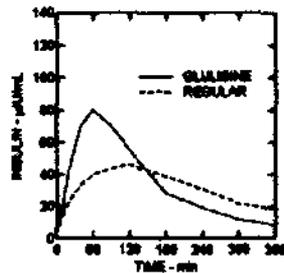
*Handwritten initials*

*Handwritten signature*  
 sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Concepción A. M. Cautín  
 Apoderada

*Handwritten signature*  
 sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Verónica N. Aguilar  
 Farmacéutica - M.N. 11.956  
 Directora Técnica



7259



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).

A continuación se detalla la traducción:

Time – min = Tiempo - min

Figura 3:

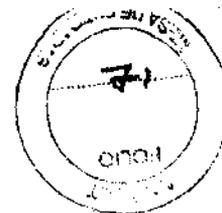
*[Handwritten signature]*  
 sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Concepción A. M. Cantón  
 Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Verónica N. Aguilar  
 Farmacéutica - M.N. 11.956  
 Directora Técnica

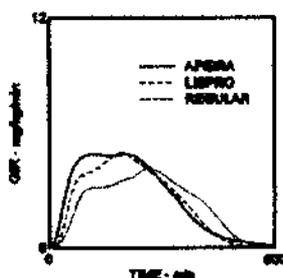
*[Handwritten mark]*



7259



Tasas de infusión de glucosa (GIR, por sus siglas en inglés) en un estudio de clamp euglicémico luego de inyección subcutánea de 0,3 U/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 (CrCl > 80 ml/min; 30-50 ml/min, < 30 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®.

### **POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN**

#### **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 ingestas), Apidra® debe aplicarse por inyección dentro de los 15 minutos anteriores o inmediatamente 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 con análogos de insulina basal.

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

#### ***Poblaciones especiales***

##### ***Uso pediátrico***

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

##### ***Uso en personas mayores***

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Verónica N. Aguilar  
Farmacéutica - M.N. 11.956  
Directora Técnica



7259



La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos (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.

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.

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 de 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.

Solo se dispone de datos sobre el mezclado de Apidra® con insulina NPH (pero no con otras preparaciones).

No administrar las mezclas por vía intravenosa.

### • Bombas de infusión subcutánea continua y uso intravenoso

Apidra® puede usarse para infusión subcutánea continua de insulina con sistemas de bombas adecuados para la infusión de insulina (léase "Farmacodinamia").

Cuando Apidra® es administrada con una bomba de infusión de insulina o en forma intravenosa, diluir exclusivamente con cloruro de sodio al 0,9 %, no mezclar con otras insulinas.

Los pacientes que usarán infusión 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 infusión y el reservorio cada 48 horas. Se deben observar los requisitos referidos a Apidra® respecto de tiempo de uso, frecuencia de cambio de los sets de infusión, etc., dado que la información específica de este producto podría diferir de las instrucciones generales del manual de uso de la bomba.

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.

## PREPARACIÓN Y MANIPULEO

### 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.

### Frasco ampolla:

Para extraer la insulina del frasco ampolla por primera vez, quite el plástico protector.

No agitar el frasco ampolla vigorosamente ya que esto puede causar espuma, la cual puede interferir con la medición correcta de la dosis.

Verónica N. Aguilar  
Farmacéutica - M.N. 11.956  
Directora Técnica



7259



Utilizar la técnica de inyección que le fue indicada por el profesional

#### 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.

#### CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a insulina glulisina o a cualquiera de los excipientes.
- No usar durante episodios de Hipoglucemia

#### ADVERTENCIAS

#### 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.

#### HIPOGLUCEMIA

El momento de la aparición de la hipoglucemia 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 hipoglucemia pueden cambiar, ser menos intensos o estar ausentes, por ejemplo:

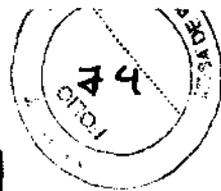
- si el control glucémico mejoró notoriamente,
- si la hipoglucemia se está desarrollando gradualmente,
- en pacientes ancianos,
- cuando existe neuropatía autonómica,
- en pacientes con un largo historial de diabetes
- en pacientes en tratamiento concomitante con ciertos fármacos (léase "Interacciones").

Las situaciones antes descritas pueden producir hipoglucemia 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 (léase "Farmacocinética").

cc



7259



SANOFI

**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.

**ALERGIAS**

Fueron informadas reacciones localizadas y mialgias generalizadas con el uso de cresol como excipiente para formulaciones inyectables.

- **Alergias locales:** ver "Reacciones adversas".
- **Alergias sistémicas:** en estudios clínicos comparados de hasta 12 meses, se informaron reacciones alérgicas sistémicas en el 4,3% de los pacientes que recibieron Apidra® y en el 3,8% de los pacientes que recibieron las insulinas de acción rápida de comparación. Durante estos estudios, Apidra® fue discontinuado permanentemente en 1 de 1833 pacientes debido a alergia sistémica potencial. Ver también "Reacciones adversas".

**PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS**

En un estudio en pacientes con diabetes Tipo 1 (n=333), las concentraciones de anticuerpos insulínicos que reaccionan tanto con insulina humana como con insulina glulisina (anticuerpos insulínicos de reacción cruzada) se mantuvieron en la línea de base durante los primeros seis meses en los pacientes tratados con Apidra®. Durante los 6 meses siguientes se observó disminución de la concentración de anticuerpos. En un estudio en pacientes con diabetes Tipo 2 (n=411), se observó similar incremento durante los primeros 9 meses del estudio en los anticuerpos insulínicos de reacción cruzada en los pacientes tratados con Apidra® y en los pacientes tratados con insulina humana. Posteriormente la concentración de anticuerpos disminuyó en los pacientes que recibían Apidra® y permaneció estable en los pacientes tratados con insulina humana. No hubo correlación entre la concentración de anticuerpos insulínicos de reacción cruzada y cambios en la HbA1c, dosis de insulina o episodios de hipoglucemia. La significancia clínica de estos anticuerpos no es conocida.

**CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS O REALIZACIÓN DE TAREAS RIESGOSAS**

El poder de concentración y reacción del paciente puede deteriorarse como consecuencia, por ejemplo, de hipoglucemia o hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia del deterioro de la visión. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas habilidades revisten particular importancia (por ej., para conducir un vehículo u operar maquinaria).

Recomendar a los pacientes tomar precauciones a fin de evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto reviste particular importancia en los pacientes cuya toma de conciencia de los síntomas de aviso de hipoglucemia está reducida o es inexistente, o en aquellos que presentan frecuentes episodios de hipoglucemia. En estas circunstancias debería reconsiderarse la conveniencia de conducir u operar maquinarias.

**INTERACCIONES**

Una serie de sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden hacer necesarios ajustes de la dosis de insulina y un monitoreo particularmente estricto.

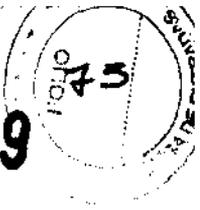
Los que siguen son ejemplos de sustancias que **pueden incrementar el efecto hipoglucemiante y la susceptibilidad a la hipoglucemia:** antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la MAO, pentoxifilina, propoxifeno, salicilatos y antibióticos sulfamídicos.

Los que siguen son ejemplos de sustancias que **pueden reducir el efecto hipoglucemiante:** corticoesteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, glucagón, isoniacida, estrógenos, progestágenos (por ej., en anticonceptivos orales), derivados de fenotiazina, somatropina, agentes simpaticomiméticos (tales como epinefrina, salbutamol, terbutalina), hormonas tiroideas, inhibidores de la proteasa y medicaciones antipsicóticas atípicas (por ej., olanzapina y clozapina).

CS

*[Handwritten signature]*

7259



# SANOFI

Los betabloqueantes, la clonidina, las sales de litio y el alcohol pueden **potenciar o debilitar** el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglucemia, la que en ocasiones puede ir seguida de hiperglucemia.

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

## EMBARAZO

Categoría C. No existen estudios clínicos bien controlados del uso de Apidra® en mujeres embarazadas.

Una cantidad limitada de información en mujeres embarazadas (menos de 300 reportes en embarazadas) expuestas a la insulina glulisina comercializada, indican que no hay problemas de seguridad en el uso de insulina glulisina durante el embarazo o en el feto y el recién nacido.

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 glucémico 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 por la leche humana. Debido a esto, se debe actuar con precaución cuando se administre Apidra® a mujeres que están dando de mamar.

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

## Carcinogénesis

No se han realizado estudios standard a dos años de carcinogenicidad en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Apidra®.

Se realizó un estudio de toxicidad dosis-repetida de 12 meses con ratas Sprague Dawley. Las dosis fueron 2,5, 5, 20 ó 50 U/kg de insulina glulisina, dos veces por día (la dosis produjo una exposición equivalente a -aproximadamente- 26, 54, 258, 662 veces la Cmax humana a la dosis humana promedio, respectivamente).

Se evidenció una incidencia mayor no dosis-dependiente de tumores de las glándulas mamarias en las ratas hembras a las que se les administró Apidra® versus los controles no tratados.

La incidencia de tumores mamarios con Apidra® e insulina humana regular fue similar. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para los seres humanos.

En este estudio, los efectos de la insulina glulisina sobre la proliferación celular en glándulas mamarias fueron evaluados utilizando la técnica inmunohistoquímica Ki-67. No hubo diferencias significativas en proliferación celular mamaria entre los grupos de insulina glulisina, insulina humana regular y de control.

## Mutagenicidad

Apidra® no fue mutagénico en los siguientes ensayos: de Ames, de aberración cromosómica *in vitro* en mamíferos en células V79 y de aberración cromosómica *in vivo* (ensayo del micronúcleo de eritrocitos).

## Efectos sobre la fertilidad

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad masculina o femenina, o del desempeño reproductivo general de los animales en estudios de fertilidad realizados con ratas machos y hembras, a dosis subcutáneas de hasta 10 U/kg una vez por día (dosis que produjeron exposición

CS



SANOFI

equivalente a aproximadamente 50 veces la Cmax humana, considerando la dosis humana promedio).

**Teratogenicidad y trastornos de la fertilidad**

Estudios sobre reproducción y teratogenicidad han sido efectuados con insulina glulisina subcutánea en ratas y conejos utilizando insulina humana regular como comparador.

La droga fue administrada a las ratas hembras durante toda la preñez en dosis de hasta 10 U/kg una vez por día (dosis que produjeron exposición equivalente a aproximadamente 50 veces la Cmax humana, considerando la dosis humana promedio). La insulina glulisina no produjo ningún efecto tóxico sobre el desarrollo embrio-fetal en ratas.

La droga fue administrada a las conejas durante toda la preñez en dosis de hasta 1,5 U/kg/día. Se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embrio-fetal únicamente a niveles tóxicos maternos de dosis, induciendo hipoglucemia. Se observó una mayor incidencia de pérdidas post-implantación y defectos esqueléticos con dosis de 1,5 U/kg una vez por día (dosis que produjeron exposición equivalente a aproximadamente 25 veces la Cmax humana, considerando la dosis humana promedio), que también causó mortalidad en madres. Un leve aumento de la incidencia de pérdidas post-implantación se observó en el nivel inferior más próximo de dosis de 0,5 U/kg una vez por día (dosis que produjeron exposición equivalente a aproximadamente 5 veces la Cmax humana, considerando la dosis humana promedio), que también fue asociada con hipoglucemia grave pero no se produjeron defectos a esa dosis. No se observó ningún defecto en conejas a una dosis de 0,25 U/kg una vez por día (dosis que produjeron exposición equivalente a aproximadamente 3 veces la Cmax humana, considerando la dosis humana promedio).

Los efectos de Apidra® no fueron diferentes a los observados con insulina humana regular subcutánea a las mismas dosis y fueron atribuidos a efectos secundarios de la hipoglucemia materna.

**Empleo en insuficientes hepáticos o renales.**

Ver "Posología/Dosificación" y "Precauciones y advertencias".

**REACCIONES ADVERSAS**

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

• **Hipoglucemia**

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 usualmente se resuelven entre unos pocos días y unas pocas semanas. Algunas veces estas reacciones podrían no tener nada que ver con la insulina en sí misma, relacionándose con otros factores 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.

• **Sitio de inyección**

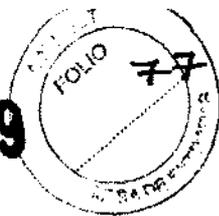
Como con cualquier tratamiento insulínico, puede aparecer lipodistrofia en el sitio de inyección y así demorarse la absorción de la insulina. La rotación continua del sitio entre las áreas de inyección permitidas puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Ver también: "Reacciones adversas: alergias locales".

Handwritten initials

Handwritten signature



7259



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.

## SOBREDOSIFICACIÓN

### Síntomas

Un exceso de insulina en relación con la ingestión de alimento, el gasto de energía o ambos, puede dar lugar a hipoglucemia.

### 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. Puede ser necesaria una observación e ingestión sostenida de carbohidratos porque es posible que la hipoglucemia se repita después de una aparente recuperación clínica.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLÓGIA (LÉASE AL FINAL DEL PROSPECTO)**

APIDRA® solución inyectable en lapicera prellenada descartable SoloStar®

### LAPICERA SOLOSTAR® INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULEO Y DESCARTE

SoloSTAR® es una lapicera prellenada para la inyección de insulina. Su médico ha decidido que APIDRA® SoloSTAR® es apropiada para usted, basado en su capacidad para manipular SoloSTAR®.

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 usar SoloSTAR® o seguir completamente las instrucciones por sí solo, debe usar SoloSTAR® sólo si cuenta con la ayuda de una persona que pueda seguir completamente 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.

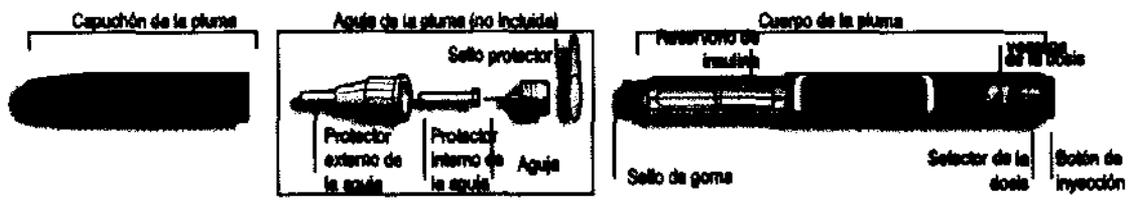
Diagrama esquemático de la lapicera:

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Carrión  
Aprobada

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Verónica N. Aguilar  
Farmacéutica - M.N. 17.956  
Directora Técnica



7259



**Información importante para utilizar SoloSTAR®**

- Antes de cada uso, inserte siempre una aguja nueva. Utilice únicamente las agujas compatibles con SoloSTAR®.
- No seleccione la dosis y/o presione el botón de inyección sin estar la aguja colocada.
- 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**

- 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.
- Retire el capuchón de la lapicera.
- 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).



*Handwritten initials*

*[Signature]*  
 sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Concepción A. M. Cantón  
 Apoderada

*[Signature]*  
 sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Verónica N. Aguilar  
 Farmacéutica - M.N. 11.956  
 Directora Técnica



- 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**

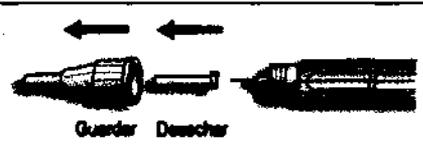
Antes de cada inyección realice siempre la prueba de seguridad. Esta garantiza que usted recibe la dosis exacta ya que:

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

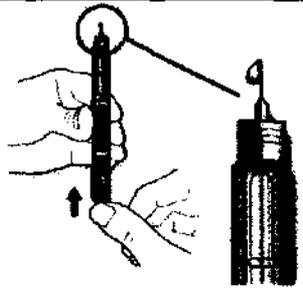
- A. Seleccione una dosis de 2 unidades girando el selector de la dosis.



- 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.

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

Puede ser que deba 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

*Handwritten initials*

*Handwritten signature*

*Handwritten signature*  
Verónica N. Aguiar  
Farmacéutica - M.N. 11.966  
Directora Técnica



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.



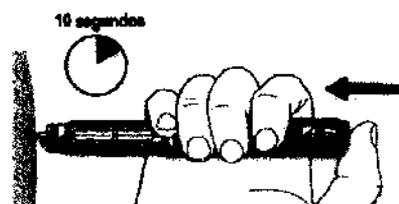
- No presione el botón de inyección mientras gira, ya que la insulina podría salir.
- No podrá girar el selector de la dosis si el número de unidades supera las que quedan en la lapicera. No fuerce el selector de la dosis. En este caso usted puede inyectarse lo que queda en la lapicera y completar su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

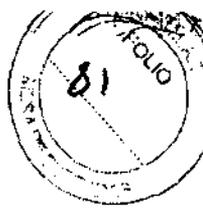


**Paso 6. Retirar y eliminar la aguja**

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

CS



# SANOFI

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.

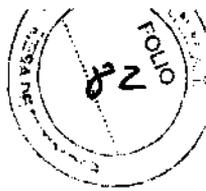
No ponga en remojo, lave o lubrique la lapicera, podría estropearlo.

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®

Agujas B-D para lapicera SoloStar® Argentina			
PRODUCTO	DIAMETRO	LARGO	PRESENTACIÓN
BD MICROFINE™ / ULTRAFINE	29 GAUGES	1/2 PULGADA	CAJAS X 100
	0,33 mm	12,7 mm	UNIDADES
BD MICROFINE™ / MICROFINE	30 GAUGES	5/16 PULGADA	CAJAS X 100
	0,30 mm	8 mm	UNIDADES
BD MICROFINE™ / ULTRAFINE	31 GAUGES	5/16 PULGADA	CAJAS X 100
	0,25 mm	8 mm	UNIDADES

7259



SANOFI

BD Micro Fine™	31 Gauges	5 mm	Caja x 100 UNIDADES
BD Micro Fine™	32 Gauges	4 mm	Caja x 100 UNIDADES
<b>Paraguay:</b>			
BD Ultra Fine™	31 Gauges	5 mm	Caja x 100 u
BD Ultra Fine™	31 Gauges	8 mm	Caja x 100 u
<b>Uruguay: ULTRAFINE 31 G X 8 mm</b>			
BD Ultra Fine™	31 Gauges	5 mm	Caja x 100 u
BD Ultra Fine™	31 Gauges	8 mm	Caja x 100 u
<b>CHILE</b>			
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

**PRESENTACIONES**

- Lápiz prellenada descartable SoloSTAR® con 3 ml: estuche con 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 y 10 lapiceras
- Frasco ampolla: estuche con 1 frasco ampolla con 10 ml.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar entre +2°C y +8°C (en heladera) 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.

*Uso intravenoso:*

Las bolsas de infusión preparadas como lo indicado en la sección "preparación y manipuleo", son estables a temperatura ambiente por un período de 48 hs. Debe descartarse si la exposición fue mayor a 48 hs 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.**

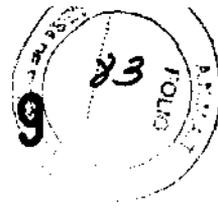
**Es un riesgo para su salud Interrumpir el tratamiento o modificar la dosis indicada por el médico.**

**Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.**

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Elaborado en sanofi-aventis Deutschland GmbH, Brüningstraße 50, D-65926 Frankfurt Am Main - Alemania

7259



**SANOFI**

**sanofi-aventis Argentina S.A.**

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.571

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica/Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694, (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

ALTERNATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIÓN

ULTIMA REVISIÓN: CCDS V7\_APIDRA\_sav006/May12 - Aprobado por Disposición N°.....

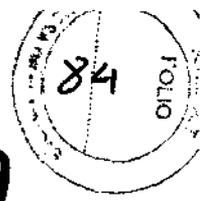
*CS*

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Gaitón  
Apoderada

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Verónica N. Aguilar  
Farmacéutica / M.N. 11.956  
Directora Técnica



7259



**HISTORICO DE CAMBIOS**

Versión	Motivo del cambio / documentos
Apidra_sav006May12	Aprobación ANMAT
	Safety Information CCDS V_07 (19abr2012)
	RCP/SmPC N/A
	Texto de referencia N/A
	Circuito Ultimus (Iniciado: 9jun12; Finalizado: 31jul12) Como soporte al uso a partir de los 4 años, se presentará FDA
sav005/Feb11	<b>Aprobado por Disposición N° 3582 (19may11)</b> SoloStar CCDM V3 (30sept10) CCDS V_5 (3feb2010) + CCDS_V6 (6may10) : sin modificaciones Ultimus (Iniciado: 25-febr-2011; Finalizado: 21-mar-2011)
sav004/Mar10	<b>Aprobado por Disposición N° 6898 (08nov10)</b> CCDS V_5 (3feb2010) + CCDS_V6 (6may10) + SoloStar CCDM V_2 (10apr2008) Ultimus (niciado19abr10; rechazado 11jun10). 30jun10: se carga nuevo documento, aclarando q la CCDS_V6 (6may10), N/A por no comercializarse los cartuchos en ninguno de los países intervinientes en la armonización.
sav003/Nov08	<b>Aprobado por Disposición N° 2692 (01jun2009)</b> Requerimiento ANMAT: se retira el frasco ampolla x 5 ml, (que había sido incluida por error). Disposición N° 2692 (01jun2009) <b>sav003/Jun08:</b> Indicación y administración en adolescentes y pediatría (niños de más de 6 años), según CHMP EMEA 24abril2008. Según CCDS versión 4 (07-jun-2007), se incluye uso IV. Se reemplaza "Aplicador" por "LAPICERA". Dra. Valeria Beruto.
sav002/Jun07	<b>Aprobado por Disposición N° 6257 (18oct2007)</b> Según CCDS versión 2. Versión 3 no aplica en AR (4-May-2006) + aprobación de SoloStar EMEA 11Abr2007 + instructivo completo.
sav001/Abr05	<b>Aprobado Disposición N° 7076 (24Nov2006)</b> Documento de referencia prospecto aprobado para Fco. Amp. - Disposición N° 6461 (08-Nov-2005) + CDS V2 + CDM V2; US-PI April 2004 + corrección de envases Oct06.

*Handwritten mark*

*Handwritten signature*  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Canton  
Apoderada

*Handwritten signature*  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Verónica N. Aguilar  
Farmacéutica - M.N. 1.956  
Directora Técnica