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

"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº 3067

BUENOS AIRES, 14 MAY 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010929-13-0 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada APIDRA / INSULINA GLULISINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, INSULINA GLULISINA 3,49 mg/ml (equivalente a 100 UI), aprobada por Certificado Nº 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 y Circular Nº 4/13.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 241 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada APIDRA / INSULINA GLULISINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, INSULINA GLULISINA 3,49 mg/ml (equivalente a 100 UI), aprobada por Certificado Nº 52.571 y Disposición Nº 6461/05, propiedad de la firma SANOFI – AVENTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 143 a 163, 175 a 195 y 208 a 228, para los prospectos y de fojas 164 a 174, 196 a 207 y 229 a 240, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6461/05 los prospectos autorizados por las fojas 143 a 163 y la información para el paciente autorizada por las fojas 164 a 174, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

DISPOSICIÓN Nº 3067

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 52.571 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-010929-13-0

DISPOSICIÓN Nº 3067

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº....3067..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 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 3,49 mg/ml (equivalente a 100 UI).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6461/05.-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 7259/12.-	Prospectos de fs. 143 a 163, 175 a 195 y 208 a 228, corresponde desglosar de fs. 143 a 163. Información para el paciente de fs. 164 a 174, 196 a 207 y 229 a 240, corresponde desglosar de fs. 164 a 174.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado 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 Autorización Nº 52.571 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 14 MAY 2014 ,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-010929-13-0

DISPOSICIÓN Nº 3067

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

SANOFI 3067

A.N.M.A.T. FOLIO 164 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE

APIDRA®
INSULINA GLULISINA
Solución inyectable – Vías Subcutánea – Intravenosa.

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

Venta bajo receta **Industria alemana**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar/usar este medicamento.
Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.
Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico y/o farmacéutico.
Utilice siempre APIDRA® como su médico le ha indicado.
Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.
CONSULTE CON SU MÉDICO O FARMACÉUTICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido del prospecto

1. Qué es APIDRA® y para qué se utiliza
2. Antes de usar APIDRA®
3. Cómo debo usar APIDRA®
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo debo conservar y mantener APIDRA®
6. Información adicional

1. ¿Qué es APIDRA® y para qué se utiliza?

APIDRA® es un agente antidiabético, utilizado para reducir el nivel alto de azúcar en sangre en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de los 4 años con diabetes mellitus. La diabetes mellitus es una enfermedad en la que su cuerpo no produce insulina suficiente para controlar el nivel de azúcar en sangre.

Se obtiene por biotecnología.

2. Antes de usar APIDRA®

No use APIDRA®

Si es alérgico a insulina glulisina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver "Información adicional").
Si su nivel de azúcar es demasiado bajo (hipoglucemia), siga las instrucciones que la ha dado su médico para estos casos.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar APIDRA®.
Siga atentamente las instrucciones de dosificación, control (pruebas de la sangre), dieta y actividad física (trabajo físico y ejercicio) tal y como le indicó su médico.

Grupos especiales de pacientes

Si tiene problemas de hígado o riñón, consulte con su médico ya que puede necesitar una dosis más baja.
No existe información clínica suficiente sobre el uso de APIDRA® en niños menores de 4 años.

Viajes

Antes de viajar, consulte con su médico. Tal vez tenga que consultar sobre:

- la disponibilidad de su insulina en el país que va a visitar,

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

Concepción A. M. Cantón
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 165 MESA DE ENTRADAS

- reservas de insulina, jeringas, etc,
- el almacenamiento correcto de la insulina durante el viaje,
- el horario de las comidas y de la administración de insulina durante el viaje,
- los posibles efectos del traslado a zonas con diferencias horarias,
- los posibles nuevos riesgos para la salud en los países que va a visitar,
- qué debe hacer en situaciones de urgencia cuando se sienta mal o esté cursando alguna enfermedad , infección, o cualquier otra situación transitoria.

Enfermedades y lesiones

El manejo de su diabetes puede necesitar un cuidado especial en las siguientes situaciones:

- Si está enfermo o sufre una lesión grave, puede aumentar el nivel de azúcar en sangre (hiperglucemia).
- Si no come usted lo suficiente, su nivel de azúcar en sangre puede bajar demasiado (hipoglucemia).

En la mayoría de los casos necesitará un médico. **Asegúrese de consultar inmediatamente a un médico.**

Si padece usted diabetes tipo 1 (diabetes mellitus dependiente de insulina), no deje de administrarse su insulina y de seguir ingiriendo la cantidad de hidratos de carbono (harinas) recomendadas por su médico. Informe siempre a las personas que se ocupan de su cuidado o tratamiento de que necesita insulina.

Uso de APIDRA® con otros medicamentos

Algunos medicamentos producen cambios en los niveles de azúcar en sangre (aumento, descenso o ambos, dependiendo de la situación). En cada caso, puede ser necesario ajustar su dosis de insulina para evitar niveles de azúcar en sangre que son tanto demasiado bajos o demasiado altos. Hay que tener cuidado cuando empiece a tomar otro medicamento y también cuando deje de tomarlo.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos. Pregunte a su médico, antes de tomar un medicamento, si éste puede afectar a su nivel de azúcar en sangre, y qué medidas debe adoptar, en su caso.

Entre los medicamentos que pueden provocar un descenso de su nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia) se incluyen:

- todos los demás medicamentos para tratar la diabetes,
- los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA) (utilizados para tratar ciertas enfermedades del corazón o la hipertensión),
- la disopiramida (utilizada para tratar ciertas enfermedades del corazón),
- la fluoxetina (utilizada para tratar la depresión),
- los fibratos (utilizados para reducir los niveles elevados de lípidos en sangre),
- los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) (utilizados para tratar la depresión),
- la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos (como la aspirina, utilizada para aliviar el dolor y bajar la fiebre),
- los antibióticos del grupo de las sulfamidas.

Entre los medicamentos que pueden provocar un aumento de su nivel de azúcar en sangre (hiperglucemia) se incluyen:

- los corticosteroides (como "cortisona" utilizada como anti inflamatorio),
- el danazol (medicamento que actúa sobre la ovulación),
- el diazóxido (utilizado para tratar la hipertensión),
- los diuréticos (utilizados para tratar la hipertensión o el exceso de retención de líquidos),
- el glucagón (hormona pancreática utilizada para tratar la hipoglucemia grave),
- la isoniazida (utilizada para tratar la tuberculosis),
- los estrógenos y progestágenos (como la píldora anticonceptiva utilizada para el control de la natalidad),
- los derivados de la fenotiacina (utilizados para tratar enfermedades psiquiátricas),
- la somatotropina (hormona del crecimiento),
- los medicamentos simpaticomiméticos (como la epinefrina [adrenalina], el salbutamol, la terbutalina, utilizados para el tratamiento del asma),
- las hormonas tiroideas (utilizadas para tratar trastornos de la glándula tiroidea),
- inhibidores de la proteasa (utilizados para tratar el VIH),
- medicamentos antipsicóticos atípicos (como clozapina y olanzapina).

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

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

Su nivel de azúcar en sangre puede subir o bien bajar si toma:
- betabloqueantes (utilizados para tratar la hipertensión),
- clonidina (utilizada para tratar la hipertensión),
- sales de litio (utilizadas para tratar las enfermedades psiquiátricas).

La pentamidina (utilizada para el tratamiento de algunas infecciones causadas por parásitos) puede causar una hipoglucemia, que algunas veces puede ir seguida de una hiperglucemia.
Los betabloqueantes, al igual que otros medicamentos simpaticolíticos (como clonidina, guanetidina y reserpina) pueden atenuar o suprimir por completo los primeros síntomas de aviso que podrían ayudarle a reconocer una hipoglucemia.
Si no está usted seguro de si está tomando alguno de estos medicamentos, pregunte a su médico o farmacéutico.

Uso de APIDRA® con alcohol
Sus niveles de azúcar en sangre pueden subir o bien bajar si bebe alcohol.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Informe a su médico si está planeando quedarse embarazada o si ya lo está. Su dosis de insulina puede requerir cambios durante el embarazo y tras el parto. Un control cuidadoso de su diabetes, y la prevención de la hipoglucemia, son importantes para la salud de su bebé.
No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de APIDRA® en mujeres embarazadas.
Si usted se encuentra en periodo de lactancia, consulte a su médico ya que puede necesitar ajustes en su dosis de insulina y en su dieta.

Conducción y uso de máquinas
Su capacidad de concentración o de reacción puede verse reducida si:
- tiene usted hipoglucemia (niveles bajos de azúcar en sangre),
- tiene usted hiperglucemia (niveles altos de azúcar en sangre).

Esté atento a este posible problema, considerando todas las situaciones que pueden ser causa de riesgo para usted o para otros (como conducir un vehículo o utilizar máquinas).
Debe pedir a su médico que le aconseje sobre la capacidad para conducir si:
- tiene usted frecuentes episodios de hipoglucemia,
- han disminuido o no aparecen los primeros síntomas de aviso que pueden ayudarle a reconocer una hipoglucemia.

Información importante sobre algunos de los componentes de APIDRA®
APIDRA® contiene metacresol, el cual puede causar reacciones alérgicas.

3. ¿Cómo debo utilizar APIDRA®?

Dosis
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.
Su médico determinará la dosis de APIDRA® que necesite en función de su estilo de vida y los resultados de sus controles de azúcar (glucosa) en sangre y su anterior tratamiento con insulina.
APIDRA® es una insulina de acción corta. Su médico le puede indicar que la use en combinación con una insulina de acción intermedia, acción larga, una insulina basal o con comprimidos que se utilizan para tratar altos niveles de azúcar en sangre.
Si usted pasa de otra insulina a insulina glulisina, su dosis podría tener que ser ajustada por su médico.
Muchos factores pueden influir en su nivel de azúcar en sangre. Debe conocer estos factores ya que así podrá evitar que suba o baje demasiado.

Forma de administración
APIDRA® se inyecta bajo la piel (subcutáneamente). También puede ser administrada por vía intravenosa por profesionales sanitarios bajo estricta supervisión médica.
Su médico le mostrará en qué área de la piel debe usted inyectarse APIDRA®. APIDRA® puede inyectarse en la pared abdominal, el muslo o la parte alta del brazo, o por perfusión continua en la pared abdominal.
El efecto será ligeramente más rápido si se inyecta la insulina en su abdomen. Al igual que con las demás insulinas, los lugares de inyección y perfusión dentro de un área (abdomen, muslo, o parte alta del brazo) de inyección deben rotar de una inyección a otra.
Apidra debe administrarse poco tiempo (0-15 min) antes o poco tiempo después de las comidas.

Instrucciones para la correcta utilización

Cómo manejar los frascos ampolla

Los frascos ampolla de APIDRA® se utilizan junto con jeringas de insulina con escala graduada y con un sistema de bomba de insulina.

Inspeccione el frasco ampolla antes de usarlo. Sólo se debe usar si la solución es transparente, incolora, y no tiene partículas visibles en su interior. No agitar ni mezclar antes de su uso.

Si observa que el control de su azúcar en sangre está empeorando de forma inesperada, podría deberse a factores relacionados con la preservación o la fecha de vencimiento de la insulina, corrobore estos datos y consulte con su médico.

Si tiene que mezclar dos tipos de insulina

APIDRA® no debe mezclarse con ningún otro preparado que no sea insulina humana NPH.

Si APIDRA® se mezcla con insulina humana NPH, APIDRA® debe introducirse en primer lugar en la jeringa. La inyección debe realizarse inmediatamente después de la mezcla.

Cómo manejar el sistema de bomba de perfusión

Antes de utilizar APIDRA® en un sistema de bomba, le deben haber dado instrucciones detalladas de cómo usar el sistema de bomba. Además, le deben haber facilitado información sobre qué debe hacer si sus niveles de azúcar en sangre se vuelven demasiado altos o demasiado bajos, o si el sistema de bomba falla.

Utilice el sistema de bomba recomendado por su médico. Lea y siga las instrucciones que vienen con su bomba de perfusión de insulina. Siga las instrucciones de su médico acerca de la velocidad de perfusión basal y de la administración de los bolos de insulina a la hora de la comida. Mida su nivel de azúcar regularmente para estar seguro que obtiene el beneficio de la perfusión de insulina y estar seguro que la bomba funciona adecuadamente.

Cambie el dispositivo de perfusión y el reservorio al menos cada 48 horas utilizando una técnica aséptica. Estas instrucciones pueden diferir de las instrucciones que vienen con su bomba de perfusión de insulina. Cuando use APIDRA® en el sistema de bomba, es importante que siga siempre estas instrucciones específicas. El no seguir estas instrucciones específicas puede conducir a reacciones adversas graves.

No se debe mezclar nunca APIDRA® con disolventes o cualquier otra insulina cuando se utilice en una bomba.

¿Qué hacer si el sistema de bomba falla o cuando la bomba no se usa correctamente?

Los problemas con la bomba o con el dispositivo de perfusión o el uso incorrecto de la bomba pueden resultar en que no obtenga suficiente insulina. Esto puede causarle rápidamente un nivel de azúcar en sangre muy elevado, poniendo en riesgo su vida (cetoacidosis diabética). Si su nivel de azúcar en sangre empieza a elevarse, contacte a su médico, farmacéutico o enfermero lo antes posible. Le informarán que es lo que se necesita hacer.

Usted puede necesitar utilizar APIDRA® con jeringas o lapiceras. Debe tener siempre disponible un sistema de administración de insulina alternativo para inyección bajo la piel en el caso que el sistema de bomba falle.

Cómo manejar SoloStar®

SoloStar® es una lapicera prellenada descartable que contiene insulina glulisina.

Lea cuidadosamente las "Instrucciones de uso de SoloStar®" incluidas en este prospecto. Debe utilizar la lapicera tal y como se describe en estas Instrucciones de uso.

Para prevenir la posible transmisión de una enfermedad, cada lapicera debe ser utilizada por un solo paciente.

Antes de utilizarla inserte siempre una aguja nueva y realice la prueba de seguridad. Utilice solo agujas compatibles con SoloStar® (ver "Instrucciones de uso de SoloStar®").

Inspeccione el cartucho sellado en la lapicera prellenada descartable, antes de usarlo. Sólo se debe usar si la solución es transparente, incolora, y no contiene partículas visibles. No agitar o mezclar antes de su uso.

Utilice siempre una lapicera nueva si nota que su control de azúcar en sangre empeora de manera inexplicable. Si piensa que podría tener un problema con SoloStar®, por favor consulte a su profesional sanitario.

Si usted usa más APIDRA® del que debiera

Si se **ha inyectado demasiado APIDRA®**, su nivel de azúcar en sangre puede llegar a ser muy

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 168 MESA DE ENTRADAS

bajo (hipoglucemia). Compruebe su nivel de azúcar en sangre frecuentemente. En general, para prevenir la hipoglucemia debe comer más y controlar su nivel de azúcar en sangre. **Si olvidó usar APIDRA®**

Si **ha olvidado una dosis de APIDRA®** o si **no se ha inyectado suficiente insulina**, su nivel de azúcar en sangre puede aumentar mucho (hiperglucemia). Compruebe su nivel de azúcar en sangre frecuentemente y consulte a su médico inmediatamente.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con APIDRA®

Esto podría producir hiperglucemia grave (niveles muy altos de azúcar en sangre). No interrumpa su tratamiento con APIDRA® sin consultar con su médico, él le dirá lo que debe hacer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Confusiones de insulina

Debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar confusiones entre APIDRA® y otras insulinas.

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.

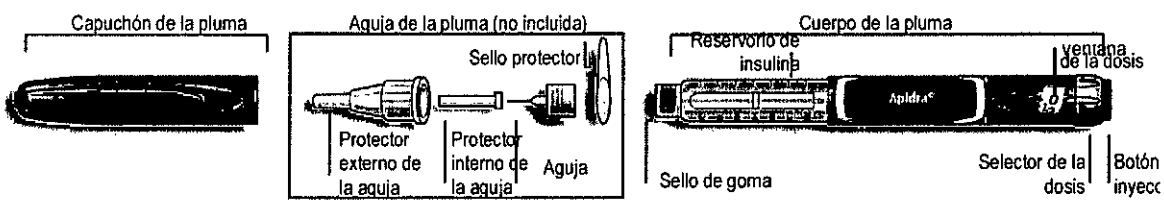
Lea estas instrucciones detenidamente antes de usar su SoloSTAR®. Si usted no está capacitado para usar SoloSTAR® o seguir completamente las instrucciones por sí solo, debe usar SoloSTAR® sólo si cuenta con la ayuda de una persona que pueda seguir completamente las instrucciones.

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:



Información importante para utilizar SoloSTAR®

- Antes de cada uso, inserte siempre una aguja nueva. Utilice únicamente las agujas compatibles con SoloSTAR® (BD: Becton Dickinson).
- 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.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica
M.N. 11.956
Director Técnico

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

A.N.M.A.T. FOLIO 169 MESA DE ENTRADAS

- 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.
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.

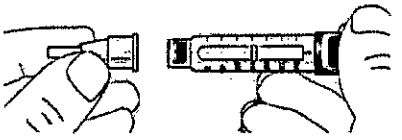
Paso 2. Colocación de la aguja

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.

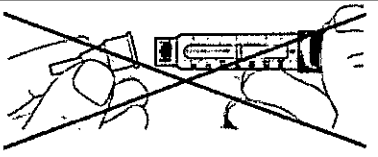
- Limpie el sello de goma con alcohol

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.



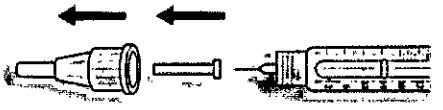
Paso 3. Prueba de seguridad

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.

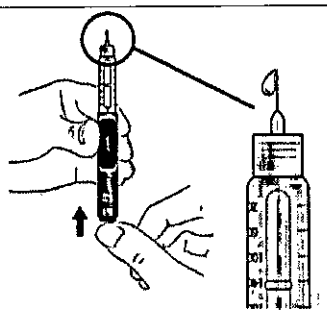
B. Retire el protector exterior de la aguja y guárdelo para retirar la aguja utilizada después de cada inyección. Retire el protector interior de la aguja y deséchelo.



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

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.

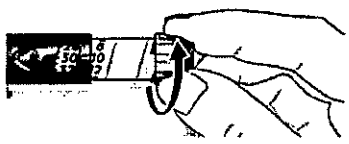
- Si no sale insulina, compruebe las burbujas de aire y repita la prueba de seguridad dos veces más hasta eliminarlas.
- Si aún así no sale insulina, la aguja podría estar bloqueada. Cambie de aguja e inténtelo de nuevo.
- Si no sale insulina después de cambiar la aguja, su SoloSTAR® podría estar estropeado.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



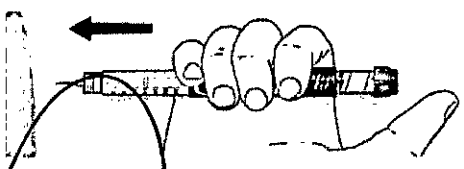
- No presione el botón de inyección mientras gira, ya que la insulina podría salir.
- No podrá girar el selector de la dosis si el número de unidades supera las que quedan en la lapicera. No fuerce el selector de la dosis. En este caso usted puede inyectarse lo que queda en la lapicera y completar su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

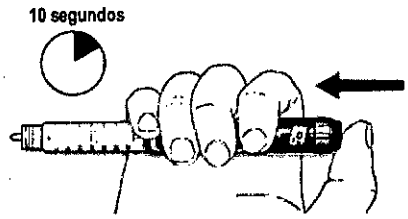


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

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

A.N.M.A.T. FOLIO 171 MESA DE ENTRADAS

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 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.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, APIDRA® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Efectos adversos graves
La hipoglucemia (niveles bajos de azúcar en sangre) puede ser muy grave. La hipoglucemia

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 121 MESA DE ENTRADAS

es un efecto adverso observado muy frecuentemente (puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes).

La hipoglucemia (niveles bajos de azúcar en sangre) significa que no tiene suficiente azúcar en sangre. Si su nivel de azúcar en sangre baja mucho, puede perder el conocimiento. Una hipoglucemia grave puede provocar daños en el cerebro y puede poner en peligro su vida. Si tiene síntomas de niveles bajos de azúcar en sangre, actúe **inmediatamente** para subir su nivel de azúcar en sangre según la información que le ha brindado su médico.

Si usted tiene los siguientes síntomas, contacte inmediatamente con su médico:

Las reacciones alérgicas sistémicas son efectos adversos poco frecuentemente observados (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes).

Alergia generalizada a insulina: Los síntomas relacionados pueden incluir reacciones cutáneas a gran escala (erupción cutánea y picor en todo el cuerpo), hinchazón grave de la piel o de las membranas mucosas (angioedema), dificultad para respirar, descenso de la tensión arterial con latido cardíaco rápido y sudoración. Estos pueden ser los síntomas de casos graves de **alergia generalizada a las insulinas, incluyendo reacciones anafilácticas que pueden poner en peligro su vida**.

Hiperglucemia (niveles altos de azúcar en sangre) significa que hay demasiada azúcar en sangre. La frecuencia de la hiperglucemia no puede estimarse. Si su nivel de azúcar en sangre es demasiado alto, esto le indica que puede necesitar más insulina de la que se ha inyectado. Esto puede ser grave si su nivel de azúcar en sangre se vuelve muy alto.

Otros efectos adversos

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Reacciones alérgicas y de la piel en el lugar de la inyección

Se pueden experimentar reacciones en el lugar de inyección (como enrojecimiento, dolor intenso poco habitual al inyectar, picor, urticaria, hinchazón o inflamación). Estas reacciones también pueden extenderse alrededor del lugar de inyección. La mayor parte de las reacciones leves a la insulina se resuelven habitualmente en unos días o en pocas semanas.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- Alteraciones en la piel en el lugar de la inyección (lipodistrofia)

Si se inyecta insulina con demasiada frecuencia en el mismo punto de la piel, el tejido adiposo que se encuentra debajo de este punto, puede encogerse o bien engrosarse. Puede ocurrir que la insulina que inyecte en ese lugar no actúe bien. El cambio de lugar de inyección con cada inyección ayudará a prevenir estos cambios de la piel.

Efectos adversos cuya frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- **Reacciones oculares**

Un cambio significativo (mejoría o empeoramiento) del control de su nivel de azúcar en sangre puede provocar un empeoramiento temporal de su visión. Si padece una retinopatía proliferativa (una enfermedad del ojo relacionada con la diabetes) los ataques hipoglucémicos graves pueden provocar una pérdida temporal de la visión.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. ¿Cómo debo conservar y mantener APIDRA®?

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.

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

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.966
Directora Técnica

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.

6. Información adicional

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

PRESENTACIONES

- Lapicera 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.

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 Deutschaland GmbH, Brüningstraße 50, D-65926 Frankfurt Am Main - Alemania

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

Importado y comercializado por **sanofi-aventis de Chile S.A.**
Av. Presidente Riesco 5435, Oficina 1802, Las Condes, Santiago.
Reg. I.S.P. N° B-1825/09
Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.
Distribuido por NOVOFARMA SERVICE S.A., Av. Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.
Privilegio en trámite N° 1542/03
Licencia: Sanofi-Aventis Deutschland, Alemania.

Representante exclusivo en Paraguay: **sanofi-aventis Paraguay S.A.**
Av. Costanera y Calle 3, Pque. Industrial Barrail, Asunción
Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.
Reg. MSP y BS N ° 13466-01-EF
Venta bajo receta.
D. Técnica: Q.F. Jefferson L. Garbin – Reg. Prof. N° 4372
En caso de sobredosis, favor concurrir al Centro de Toxicología-Emergencias Médicas Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós. Tel.: 220418/203113

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

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

SANOFI

3067

A.N.M.A.T. FOLIO 173 MESA DE ENTRADAS

sanofi-aventis Uruguay S.A.
Edificio Corporate El Plata – F. García Cortinas 2357 – Piso 7 - Montevideo
Reg. M.S.P. Nº 40555 – Ley 15.443
Venta bajo receta profesional.
Dirección Técnica: Dra.Q.F. Graciela Chaín
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el Centro de toxicología del Hospital de Clínicas: teléfono 1722.

Ultima Revisión: CCDS V10_APIDRA_PIP_sav007/Dic13 - Aprobado por Disposición N° .....

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

SANOFI

3067

A.N.M.A.T. FOLIO 124 MESA DE ENTRADAS

HISTÓRICO DE CAMBIOS

Versión	Motivo del cambio / documentos	
APIDRA_PIP_sav007/Dic13	Aprobado ANMAT	
	Safety information	*CCDS V8 (05mar13)* *CCDS V9 (23abr13) + CCDS V10 (23jul13): NO APLICA (incorpora AllStar para uso con cartuchos y Junior Star)*
	RCP/SmPC	*N/A*
	Texto de referencia	*N/A*
	Información Paciente	*Agencia Española de medicamentos: Apidra*
	Circuito Ultimus	*Iniciado: 10dic13; Finalizado: 30ene14*

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

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

SANOFI

3067

A.N.M.A.T. FOLIO 143 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIPCIÓN
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.

CARACTERISTICAS 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 proteolisis 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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Consepción A. M. Cantón
Apoderada

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

MESA DE ENTRADAS A.N.M.A.T. FOLIO 144

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

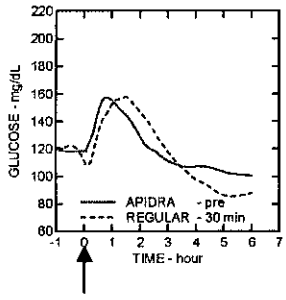


Figura 1A

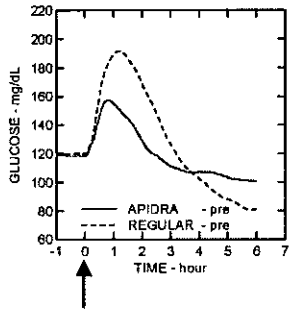


Figura 1B

↑ Inicio de una comida de 15 minutos de duración

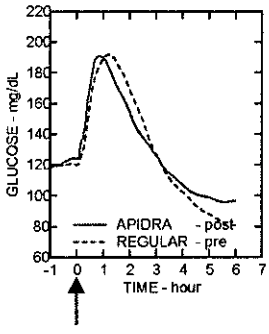


Figura 1C

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 administraba insulina glargina una vez por día, al anochecer, como insulina basal. Antes de iniciar

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

A.N.M.A.T. FOLIO 45 MESA DE ENTRADAS

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®)	
	Apidra®	Insulina lispro
Cantidad de pacientes tratados	339	333
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 (U/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
Hipoglucemia (eventos/mes/paciente)*	0,02	0,02
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 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^2. 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 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. Cantón
Apoderada

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

Cuadro 2: Diabetes Mellitus Tipo 2 – Adultos

Duración del tratamiento	26 semanas	
Tratamiento en combinación con la siguiente insulina basal:	Insulina humana NPH	
	Apidra®	Insulina humana regular
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
Tratamiento en combinación con la siguiente insulina basal:	Insulina glargina (Lantus®)	Insulina glargina (Lantus®)	Insulina glargina (Lantus®)
	Apidra® pre-prandial	Apidra® post-prandial	Insulina humana regular

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

A.N.M.A.T. FOLIO 147 MESA DE ENTRADAS

Cantidad de pacientes tratados	286	296	278
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
Hipoglucemia (eventos/mes/paciente)**	0,05	0,05	0,13
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 hipoglucémicos, reportados como eventos adversos serios fueron comparables para los dos regimenes de tratamiento. Los pacientes que recibieron glulisina requirieron incrementos significativamente menores desde el incio 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	26 semanas
Tratamiento en combinación con:	NPH o Lantus®

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

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

	Apidra®	Insulina lispro
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
Porcentaje de pacientes con una cantidad de inyecciones diarias de insulina de acción rápida promedio ≥ 3	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:
Insulin = Insulina
Glulisine = Glulisina
Time – min = Tiempo - min

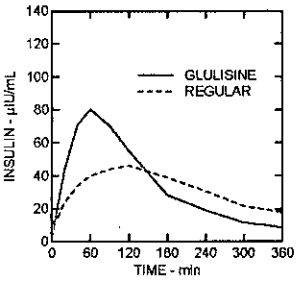
Figura 2:

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 149 MESA DE ENTRADAS



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).

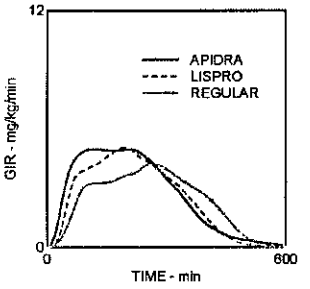
A continuación se detalla la traducción:
Time – min = Tiempo - min

Figura 3:

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

Tasas de infusión de glucosa (GIR, por sus siglas en inglés) en un estudio de clamp euglucémico 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>80ml/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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 151 MESA DE ENTRADAS

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"). 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.
  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.
  Cambiar asépticamente el set de infusión 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 infusión, 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 serios.
  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")

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:

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.958
Directora Técnica

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

A.N.M.A.T. FOLIO 152 MESA DE ENTRADAS

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

sanofi-aventis Argentina S.A
Verónica N. Aguirre
Farmacéutica - M.N. 14.956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Carlos A. Rey
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 153 MESA DE ENTRADAS

DETERIORO RENAL
Los requerimientos de Apidra®, como sucede con todas las insulinas, pueden verse reducidos en pacientes con deterioro renal (léase "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 INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA
Un mal funcionamiento de la bomba de insulina o del equipo de infusión o errores de manipulación pueden conducir rápidamente a hiperglucemia, cetosis y cetoacidosis diabética. Es necesaria una pronta identificación y corrección de la causa de hiperglucemia, cetosis y cetoacidosis diabética.
Pueden ser requeridas inyecciones subcutáneas con Apidra® en su transcurso.
Los pacientes que reciban una terapia con bombas de infusión subcutánea continua deben ser entrenados para administrar insulina por inyección y deben disponer de un sistema alternativo de administración de insulina (léase "Administración").

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.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.963
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Nº Concepción A. M. Canton
Apoderada

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).

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.

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

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

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 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 higoglucemia. 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.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 16656
Directora Técnica

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

- ***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".

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 TOXICOLCOGÍA (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.

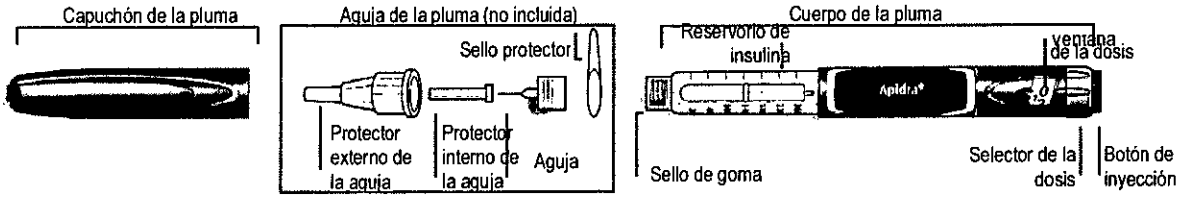
Guarde este prospecto para futuras consultas.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Carlos M. Cantón
Apoderada

N.M.A.T. FOLIO 157 MESA DE ENTRADAS

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® (BD: Becton Dickinson).
- 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

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.
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.

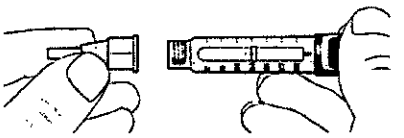
Paso 2. Colocación de la aguja

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).

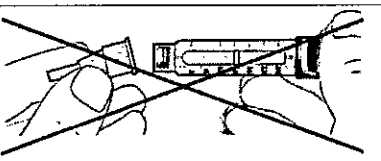


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 158 MESA DE ENTRADAS

- 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.



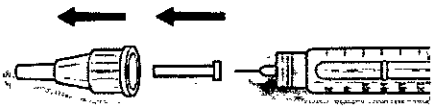
Paso 3. Prueba de seguridad

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

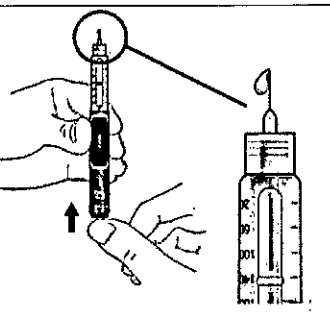
1. se asegura que la lapicera y la aguja funcionan perfectamente
2. se eliminan las burbujas de aire

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

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.656
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 159 MESA DE ENTRADAS

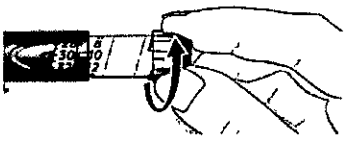
nuevo.

- 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.

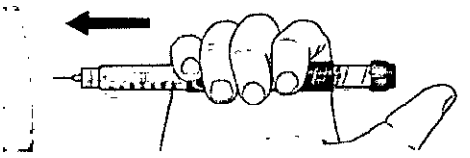
- No presione el botón de inyección mientras gira, ya que la insulina podría salir.
- No podrá girar el selector de la dosis si el número de unidades supera las que quedan en la lapicera. No fuerce el selector de la dosis. En este caso usted puede inyectarse lo que queda en la lapicera y completar su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

Paso 5. Inyectar la dosis

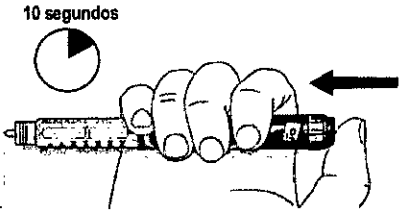
A. Utilice el método de inyección que le enseñaron.

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

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.958
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 160 LIBRO DE ENTRADAS

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.

PRESENTACIONES

- Lapicera 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:

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

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 Deutschaland GmbH, Brüningstraße 50, D-65926 Frankfurt Am Main - Alemania

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

Importado y comercializado por **sanofi-aventis de Chile S.A.**
Av. Presidente Riesco 5435, Oficina 1802, Las Condes, Santiago.
Reg. I.S.P. Nº B-1825/09
Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.
Distribuido por NOVOFARMA SERVICE S.A., Av. Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.
Privilegio en trámite Nº 1542/03
Licencia: Sanofi-Aventis Deutschland, Alemania.

Representante exclusivo en Paraguay: **sanofi-aventis Paraguay S.A.**
Av. Costanera y Calle 3, Pque. Industrial Barrail, Asunción
Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.
Reg. MSP y BS N ° 13466-01-EF
Venta bajo receta.
D. Técnica: Q.F. Jefferson L. Garbin – Reg. Prof. N° 4372
En caso de sobredosis, favor concurrir al Centro de Toxicología-Emergencias Médicas Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós. Tel.: 220418/203113

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 162 MESA DE ENTRADAS

sanofi-aventis Uruguay S.A.
Edificio Corporate El Plata – F. García Cortinas 2357 – Piso 7 - Montevideo
Reg. M.S.P. Nº 40555 – Ley 15.443
Venta bajo receta profesional.
Dirección Técnica: Dra.Q.F. Graciela Chaín
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE TOXICOLOGÍA DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS: TELÉFONO 1722.

ULTIMA REVISIÓN: CCDS V10_APIDRA_PI_sav007/Dic13 - Aprobado por Disposición N° .....

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 163 MESA DE ENTRADAS

HISTORICO DE CAMBIOS

Versión	Motivo del cambio / documentos	
Apidra_sav007/Dic13	Aprobación ANMAT	
	Safety Information	CCDS V8 (05mar13) CCDS V9 (23abr13) + CCDS V10 (23jul13): no aplican
	RCP/SmPC	N/A
	Texto de referencia	N/A
	Circuito	N/A (adecuación de contenido referido a la recomendación de agujas en AR)
	sav007/Abr13: Ultimus (Iniciado: 22abr13; Finalizado: 19jun13)	
Apidra_sav006/May12	Aprobación ANMAT	**Disposición N° 7259 (11dic12)**
	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	**Aprobado por Disposición N° 3582 (19may11)** SoloStar CCDM V3 (30sept10) CCDS V_5 (3feb2010) + CCDS_V6 (6may10) : sin modificaciones Ultimus (Iniciado: 25-febr-2011; Finalizado: 21-mar-2011)	
sav004/Mar10	**Aprobado por Disposición N° 6898 (08nov10)** 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	**Aprobado por Disposición N° 2692 (01jun2009)** Requerimiento ANMAT: se retira el frasco ampolla x 5 ml, (que había sido incluida por error). Disposición N° 2692 (01jun2009)	
	sav003/Jun08: 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	**Aprobado por Disposición N° 6257 (18oct2007)** Según CCDS versión 2. Versión 3 no aplica en AR (4-May-2006) + aprobación de SoloStar EMEA 11Abr2007 + instructivo completo.	
sav001/Abr05	**Aprobado Disposición N° 7076 (24Nov2006)** 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.	

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.456
Directora Técnica