DENSULENT®
INSULINA GLARGINA 100 U/ml

SOLUCION INYECTABLE
- Vía S.C.-

Venta bajo receta Industria Argentina

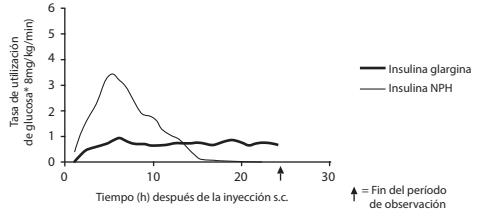
COMPOSICION
Cada ml de solución inyectable de DENSULENT® contiene:
Insulina glargina 3.64 mg (equivalente a 100 U)
Excipientes: m-cresol, Glicerina, Cloruro de zinc, Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico, Agua para inyectables c.s.p. 1 ml.

ACCION TERAPEUTICA
Agente antidiabético. Análogo de insulina de acción prolongada.
Código ATC: A1OAE04 (insulina y análogos de acción prolongada).

INDICACIONES
Diabetes Mellitus, cuando el tratamiento con insulina sea requerido.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES
Insulina glargina se produce mediante tecnología ADN-recombinante empleando Escherichia coli (cepa K12) como organismo de producción.

a) FARMACODINAMIA
La insulina glargina es un análogo de la insulina humana, diseñado para presentar una baja solubilidad en pH neutro. Con pH 4 (como en la solución inyectable de Densulent®) es completamente soluble.
Tras su inyección en el tejido subcutáneo, la solución ácida se neutraliza y se forman microprecipitados de los que se liberan continuamente pequeñas cantidades de insulina glargina (la que da origen a un perfil concentración/tiempo predecible, uniforme, sin picos y con duración prolongada de acción).
La insulina glargina es metabolizada en 2 metabolitos activos M1 y M2 (Léase FARMACOCINÉTICA).
Unión al receptor de insulina: Estudios in vitro indican que la afinidad de la insulina glargina y sus metabolitos M1 y M2 por el receptor de insulina humana es similar a la de la insulina humana.
Unión al receptor de IGF-1: La afinidad de la insulina glargina por el receptor humano IGF-1 es aproximadamente 5 a 8 veces mayor que la de la insulina humana (pero aproximadamente 70 a 80 veces menor que la de IGF-1), mientras que M1 y M2 se unen al receptor IGF-1 con afinidad ligeramente menor comparados con insulina humana.
La concentración total de insulina terapéutica (insulina glargina y sus metabolitos) encontrada en pacientes con diabetes tipo 1 fue marcadamente menor que aquella necesaria para una ocupación media máxima del receptor IGF-1 y la subsecuente activación de la vía mitogénica-proliferativa; a pesar de esto las concentraciones terapéuticas encontradas en la terapia con insulina, incluyendo la terapia con insulina glargina, son considerablemente menores que las concentraciones farmacológicas requeridas para activar la vía IGF-1.
En estudios de farmacología clínica, el uso intravenoso de insulina glargina e insulina humana, demostró que eran equipotentes cuando se las administraba en las mismas dosis.
En estudios de clampeo euglucémico llevados a cabo con sujetos sanos o pacientes con diabetes tipo 1, el inicio de la acción de la insulina glargina subcutánea fue más lento que el de la insulina humana NPH. Su perfil de efecto fue uniforme y sin picos y la duración del efecto fue prolongada. En estudios clínicos con pacientes, el tiempo medio transcurrido desde la inyección de la droga hasta la terminación de su efecto farmacológico fue de 14,5 horas para la insulina NPH mientras que el tiempo medio para la insulina glargina fue de 24 horas. En este punto, la mayoría de los pacientes tratados con insulina glargina seguía presentando una respuesta, lo que indica una duración aún más prolongada de la acción (figura 1).
Figura 1. Perfil de actividad en pacientes con diabetes Tipo 1



La duración más prolongada de la acción de la insulina glargina guarda relación directa con su velocidad de absorción más lenta y justifica su administración una vez al día. La evolución temporal de la acción de la insulina y de análogos de insulina tales como la insulina glargina puede variar considerablemente de una persona a otra o en una misma persona pero, debido a la ausencia de un pico, es menos variable en la insulina glargina que en la insulina NPH.
Un estudio de clampeo euglucémico en voluntarios sanos demostró menor variabilidad intraindividual (día a día) en el perfil farmacodinámico de insulina glargina comparada con insulina humana ultralenta.
Estudios de eficacia
La eficacia global de la insulina glargina (administrada una vez al día) sobre el control metabólico se comparó con la de la insulina humana NPH (administrada una vez al día y dos veces al día) en estudios abiertos, con selección al azar, paralelos, con control activo en 2327 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 1563 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En general la insulina glargina mantuvo o mejoró el nivel de control glucémico, determinado sobre la base de la hemoglobina glicosilada y la glucemia en ayunas. Además, comparados con los pacientes tratados con insulina humana NPH, el número de pacientes tratados con insulina glargina que registró algún episodio hipoglucémico fue menor.
Diabetes Tipo 1 en adultos
En estudios fase III, los pacientes con diabetes tipo 1 (n=1119) se asignaron al azar al tratamiento basal en bolo con insulina glargina una vez al día o a insulina humana NPH una o dos veces al día y se trataron durante 28 semanas. Se administró insulina humana regular antes de cada comida mientras que la insulina glargina se administró al acostarse. La insulina humana NPH se administró una vez al día, (al acostarse) o dos veces al día (a la mañana y al acostarse). La insulina glargina tuvo un efecto más prolongado de reducción de la glucosa en ayunas que la insulina humana NPH administrada dos veces al día, pero fue comparable a la insulina humana NPH dos veces al día en su efecto sobre la hemoglobina glicosilada y la incidencia de hipoglucemia nocturna y severa. Comparado con la insulina humana NPH una vez al día insulina glargina tuvo un efecto similar sobre la glucosa en ayunas y la hemoglobina glicosilada. Sin embargo, fueron menos los pacientes tratados con insulina glargina que registraron un episodio hipoglucémico severo después de la dosificación inicial a partir del mes 2 del estudio (0.9% vs. 5.6%. p<0.05) y menos pacientes registraron un episodio hipoglucémico nocturno (11.0% vs. 21.3%, p<0.05). La hipoglucemia se registró con frecuencia similar durante el primer mes de los estudios después de iniciar el tratamiento con insulina glargina comparado con insulina humana NPH.
Diabetes Tipo 2
En un estudio Fase III (n=570) la insulina glargina se evaluó durante 52 semanas como parte de un régimen de tratamiento combinado de insulina y agentes antidiabéticos orales (una sulfonilurea, metformina, acarbosa o combinaciones de estas drogas). La insulina glargina administrada una vez al día al acostarse resultó ser tan efectiva como la insulina humana NPH administrada una vez al día al acostarse en la reducción de hemoglobina glicosilada y glucosa en ayunas. Sin embargo, menos pacientes tratados con insulina glargina registraron algún episodio hipoglucémico nocturno tras la dosificación inicial a partir del mes 2 del estudio. Esta ventaja de insulina glargina fue más pronunciada en el subgrupo de pacientes que no habían sido tratados anteriormente con insulina (insulina glargina: 9.5%. insulina humana NPH: 22.8%; p<0.05).
Diabetes Tipo 1 en niños
En un estudio clínico controlado (estudio 3003), con selección al azar, pacientes pediátricos (rango de edades entre 6 y 15 años) con diabetes tipo 1 (n=349) fueron tratados durante 28 semanas con régimen basal en bolo donde fue usada insulina regular antes de cada comida. Insulina glargina se administró una o dos veces diarias al acostarse y la insulina humana NPH se administró una o dos veces diarias. Se observaron efectos similares sobre la hemoglobina glicosilada y la incidencia de hipoglucemia en ambos grupos en tratamiento.

b) FARMACOCINETICA
Después de la inyección subcutánea de insulina glargina en sujetos sanos y pacientes diabéticos, las concentraciones séricas de insulina indicaron una absorción más lenta y mucho más prolongada y una ausencia de picos al comparar con insulina humana NPH. Las concentraciones fueron, por lo tanto, coincidentes con el perfil de la actividad farmacodinámica de insulina glargina en función del tiempo.
Tras la inyección subcutánea de 0.3 U/kg de insulina glargina en pacientes diabéticos, se comprobó un perfil concentración-tiempo uniforme, esto está reflejado también en el amplio rango de los valores de tmáx (entre 1.5 y 22.5 horas).
Cuando se las administró por vía intravenosa, los perfiles de concentración y la vida media de eliminación aparente de insulina glargina e insulina humana fueron comparables.
No se observaron diferencias relevantes en los niveles de insulina sérica tras la administración de insulina glargina en el abdomen, el muslo o la región deltoidea.
La insulina glargina presenta una menor variabilidad intrasujeto e intrasujetos en el prefil farmacocinético, comparada con la insulina humana ultralenta.
Luego de la inyección subcutánea de insulina glargina en sujetos sanos y pacientes diabéticos, la insulina glargina es rápidamente metabolizada en el carboxilo terminal de la cadena B con formación de dos metabolitos activos: M1 (21A-Gli-insulina) y M2 (21A-Gli-des-30B-Tir-insulina). En plasma, el compuesto circulante principal es el metabolito M1. La exposición a M1 se incrementa con la dosis de administración de insulina glargina. Los hallazgos farmacocinéticos y farmacodinámicos indican que el efecto de la inyección subcutánea de insulina glargina está basado principalmente en la exposición a M 1. Insulina glargina y su metabolito M2 no fueron detectados en la gran mayoría de los sujetos, y cuando fueron detectados, su concentración fue independiente de la dosis de insulina glargina administrada.
Edad y sexo
Se carece de información acerca del efecto de la edad y el sexo sobre la farmacocinética de insulina glargina. Sin embargo, en estudios clínicos de gran envergadura, los análisis de subgrupos basados en la edad y el sexo no sugirieron diferencia alguna de seguridad y eficacia en los pacientes tratados con insulina glargina respecto de la totalidad de la población del estudio. Lo mismo es válido para los pacientes tratados con NPH.
Tabaquismo
En los estudios clínicos, un análisis de subgrupos no demostró diferencia alguna en la seguridad y eficacia de insulina glargina entre el grupo de fumadores y la población total del estudio. Lo mismo es válido para los pacientes tratados con NPH.
Obesidad
En los estudios clínicos, un análisis de subgrupos basado en el Índice de Masa Corporal (IMe) no demostró diferencia alguna en la seguridad y eficacia de insulina glargina en este grupo de pacientes comparado con la población total del estudio. Lo mismo es válido para la insulina NPH.
Niños:
La farmacocinética en niños con edades de 2 a menos de 6 años con diabetes mellitus tipo 1 fue evaluada en un estudio clínico. Los niveles plasmáticos en valle de insulina glargina y de sus principales metabolitos M1 y M2 fue medida en los niños tratados con insulina glargina, revelando patrones de concentración plasmática similares a los adultos, y proporcionando ninguna evidencia de acumulación de la insulina glargina o sus metabolitos con la administración crónica.
Deterioro renal:
No estudiado (Léase "Precauciones y advertencias').
Deterioro hepático:
No estudiado (Léase "Precauciones y advertencias')

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Insulina glargina es un nuevo análogo de insulina humana recombinante, equipotente a la insulina humana. Presenta un perfil hipoglucemiante sin picos y una prolongada duración de la acción. DENSULENT® se administra de manera subcutánea una vez al día. En adultos puede administrarse en cualquier momento del día, pero siempre a la misma hora cada día. Se administra por inyección subcutánea en la pared abdominal, el muslo, la región superior del brazo, la región deltoidea o la región glútea. Los sitios de inyección deben ser siempre rotados dentro de la misma región a fin de reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea.
En niños sólo fue estudiada la administración por la noche. La seguridad y la eficacia de insulina glargina ha sido establecida en adolescentes y niños de 2 años y mayores. La administración a niños menores de 2 años no ha sido estudiada. Los niveles glucémicos deseados así como las dosis y los intervalos de las medicaciones antidiabéticas deben determinarse y ajustarse individualmente.
Pueden ser necesarios ajustes de dosis, por ejemplo si cambian el peso o el estilo de vida del paciente, si se modifican los intervalos de la dosificación o si aparecen circunstancias que puedan incrementar la susceptibilidad a la hipo e hiperglucemia (Léase "Precauciones y advertencias'). Cualquier cambio en la dosificación de insulina debe ser hecho con cautela y con supervisión médica. La potencia de este medicamento se establece en unidades (U). Estas unidades son exclusivas de insulina glargina y no son las mismas que las UI (unidades internacionales) o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina.
Insulina glargina no está indicada para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. En este caso debería preferirse una insulina intravenosa de acción rápida y breve.
En los regímenes basal/bolo, normalmente un 40 a 60 % de la dosis diaria se administra como insulina glargina para cubrir las necesidades basales de insulina.
En un estudio clínico con pacientes diabéticos tipo 2 tratados con agentes antidiabéticos orales, el tratamiento combinado se inició con una dosis de 10 U de insulina glargina una vez al día y se ajustó luego individualmente el régimen de tratamiento.
Se recomienda el control de la glucosa sanguínea en todos los pacientes con diabetes.
• Uso pediátrico
El perfil de seguridad para pacientes menores o iguales de 18 años de edad es similar al perfil de seguridad en pacientes mayores de 18 años. No hay datos sobre seguridad disponibles en estudios clínicos en pacientes menores de 2 años de edad.
• Uso en personas mayores
Para evitar reacciones hipoglucémicas, se recomienda ser moderado al establecer la dosificación inicial, los incrementos de dosis y la dosis de mantenimiento en personas mayores con diabetes. La hipoglucemia puede ser difícil de determinar en los adultos mayores. (Léase "Precauciones y Advertencias).
• Cambio desde otra insulina a DENSULENT®
Cuando se pasa de un régimen de tratamiento con una insulina de acción intermedia o con otra de acción prolongada a un régimen con insulina glargina, es posible que deban ajustarse la cantidad y los intervalos de administración de una insulina de acción breve o de un análogo de insulina de acción rápida o de la dosis de cualquier medicamento antidiabético oral.
Para reducir el riesgo de hipoglucemia, cuando un paciente es transferido de una dosis diaria de insulina glargina 300 U/ml a una dosis diaria de insulina glargina, la dosis inicial recomendada de insulina glargina, debe ser del 80% de la insulina glargina 300 U/ml que está siendo discontinuada.
En estudios clínicos, cuando los pacientes se transfirieron de un régimen de administración una vez al día de insulina NPH o insulina ultralenta a insulina glargina una vez al día, en general no se modificó la dosis inicial (es decir, cantidad de Unidades - U de insulina glargina por día equivalente a UI de insulina NPH).
En estudios en los que los pacientes se transfirieron de insulina NPH dos veces al día a insulina glargina una vez al día al acostarse, para disminuir el riesgo de hipoglucemia la dosis inicial (U) de insulina glargina se redujo habitualmente en 20% en comparación con la cantidad diaria total de UI de insulina NPH, ajustándose luego sobre la base de la respuesta del paciente.
Se recomienda un programa de estricto monitoreo metabólico bajo supervisión médica durante la transferencia y en las primeras semanas posteriores a esta. Al igual que con todos los análogos de insulina, esto es particularmente aplicable a pacientes que debido a anticuerpos a la insulina humana requieren dosis elevadas de insulina y cuya respuesta a ella puede experimentar una notable mejoría con insulina glargina. Al mejorar el control metabólico y la mayor sensibilidad a la insulina resultante (reducción de las necesidades de insulina), pueden tornarse necesarios mayores ajustes de las dosis de insulina glargina y otras insulinas o fármacos antidiabéticos orales del régimen.
• Administración
Revisar el producto antes de usarlo. Solo debe utilizarse si la solución es límpida e incolora, sin partículas visibles y si su consistencia es acuosa. Insulina glargina es una solución límpida, no una suspensión. Como tal, no requiere resuspensión antes de su uso. Insulina glargina se administra mediante inyección en el tejido subcutáneo. Insulina glargina no está destinada a la administración intravenosa.
La duración prolongada de la actividad de insulina glargina depende de su inyección en el espacio subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea habitual puede provocar hipoglucemia severa.
DENSULENT® se administra por inyección subcutánea en la pared abdominal, el muslo, la región superior del brazo, la región deltoidea o la región glútea. Los sitios de inyección deben ser siempre rotados dentro de la misma región a fin de reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea.
No existen diferencias de absorción de la insulina glargina entre las zonas de inyección subcutánea abdominal, deltoidea o glútea. Al igual que con todas las insulinas, la velocidad de absorción y, en consecuencia, el inicio y la duración de la acción pueden verse afectados por el ejercicio y otras variables.
Lapicera DensuPen®: ver instrucciones de uso al final del texto.
En el caso de utilizar jeringas, la misma no debe contener ningún otro producto medicinal o residuo.
• Mezcla, dilución
DENSULENT® no debe mezclarse con ninguna otra insulina. La mezcla puede modificar el perfil de tiempo/acción de insulina glargina y provocar precipitación.
DENSULENT® no debe diluirse. Su dilución puede modificar el perfil de tiempo/acción de insulina glargina.

CONTRAINDICACIONES
Pacientes con hipersensibilidad conocida a insulina glargina o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
• Generales
Los pacientes deben ser instruidos a realizar una rotación continua del sitio de inyección a fin de reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico luego de inyecciones de Insulina en sitios con estas reacciones. Se ha reportado que un cambio súbito del sitio de inyección a un área no afectada resultó en hipoglucemia. Posteriormente al cambio en el sitio de inyección se recomienda el monitoreo de la glucemia y puede ser considerado un ajuste de dosis de la medicación antidiabética.
La insulinoterapia requiere generalmente la capacidad de manejar correctamente la diabetes por uno mismo. Esto incluye el monitoreo de la glucemia, una técnica de inyección apropiada y el manejo de la hipoglucemia e hiperglucemia. Debe instruirse a los pacientes sobre las medidas a adoptar en dichos casos. Además, debe instruirse a los pacientes en el manejo de situaciones especiales, tales como una dosis de insulina insuficiente u omitida, la administración accidental de una dosis mayor de insulina, un consumo insuficiente de alimentos o el hecho de saltearse comidas.
El grado de participación del paciente en el manejo de su diabetes es variable y generalmente es determinado por el médico.

El tratamiento insulínico requiere un estado de alerta constante a la posibilidad de hiperglucemia e hipoglucemia. Los pacientes y sus relaciones cercanas deben conocer las medidas a adoptar en presencia de hiperglucemia o hipoglucemia o cuando se sospeche alguna de ellas, y deben saber cuándo informar a un médico.
En caso de control insuficiente de la glucemia o de una tendencia a episodios de hiperglucemia o hipoglucemia, antes de considerar un ajuste de la dosis debe investigarse el cumplimiento del paciente con el régimen insulínico prescrito, los lugares de inyección y las técnicas de inyección adecuadas, la manipulación de dispositivos de inyección y demás factores relevantes.
• Hipoglucemia
El momento en el que se presenta una hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas usadas y puede, por ende, modificarse cuando se cambia el régimen de tratamiento.
Al igual que con todas las insulinas, debe actuarse con especial precaución y es aconsejable una intensificación del monitoreo glucémico en pacientes en los cuales las secuelas de los episodios hipoglucémicos podrían revestir particular relevancia clínica. Este sería el caso, por ejemplo, de pacientes con estenosis significativas de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardiacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como de pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se los trata con fotocoagulación (riesgo de amaurosis transitoria como consecuencia de hipoglucemia).
En un estudio clínico, los síntomas de hipoglucemia o las respuestas hormonales contrarregulatorias fueron similares tras la administración intravenosa de insulina glargina e insulina humana, ambas en voluntarios sanos y pacientes con diabetes tipo 1. Sin embargo, en determinadas circunstancias y al igual que con todas las insulinas, los síntomas de aviso de la hipoglucemia pueden cambiar, ser menos pronunciados o desaparecer, por ejemplo:
-cuando el control glucémico presenta una notable mejoría,
-cuando la hipoglucemia se desarrolla gradualmente,
-en pacientes de edad avanzada,
-en presencia de una neuropatía autónoma,
-en pacientes con una larga historia de diabetes,
-en pacientes que padecen una enfermedad psiquiátrica,
-en pacientes tratados concomitantemente con determinadas drogas (Léase "Interacciones”).
Dichas situaciones pueden dar lugar a hipoglucemia severa (y eventualmente, pérdida de la consciencia) antes de que el paciente tome conciencia de la hipoglucemia.
El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retardar la recuperación en caso de hipoglucemia.
Cuando se advierten valores normales o reducidos de hemoglobina glicosilada, debe considerarse la posibilidad de episodios recurrentes, no reconocidos (especialmente nocturnos), de hipoglucemia.
El cumplimiento del paciente con el régimen de dosificación y el régimen dietario, la correcta administración de insulina y el conocimiento de los síntomas de hipoglucemia son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia.
Entre los factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia, que requieren un monitoreo particularmente estricto, y que pueden hacer necesario un ajuste de la dosis figuran:
-cambio en la zona de inyección,
-aumento de la sensibilidad a la insulina (por ej., por eliminación de factores de estrés),
-actividad física desacostumbrada, más intensa o prolongada,
-enfermedad intercurrente (por ej., vómitos, diarrea),
-consumo inadecuado de alimentos,
-consumo de alcohol,
-determinados trastornos endócrinos no compensados y
-tratamiento concomitante con determinados medicamentos.
En pacientes con deterioro renal, las necesidades de insulina pueden reducirse debido a la reducción del metabolismo insulínico. En las personas de edad avanzada, el progresivo deterioro de la función renal puede provocar una reducción constante de las necesidades de insulina.
En pacientes con deterioro hepático severo, las necesidades de insulina pueden disminuir debido a la reducida capacidad de gluconeogénesis y a la reducción del metabolismo insulínico.
En general, la hipoglucemia puede corregirse mediante la ingestión inmediata de carbohidratos. Para que pueda llevarse a cabo inmediatamente la acción correctiva, los pacientes deben llevar siempre consigo, como mínimo, 20 gramos de carbohidratos.
Enfermedad intercurrente
Toda enfermedad intercurrente requiere una intensificación del monitoreo metabólico. En muchos casos, están indicados los análisis de orina para la determinación de cuerpos cetónicos y con frecuencia es necesario un ajuste de la dosis de insulina. El requerimiento insulínico está, a menudo, incrementado. En pacientes con diabetes tipo 1, debe mantenerse el suministro de carbohidratos aún cuando los pacientes sólo estén en condiciones de comer poco o ningún alimento o vomiten, etc.; en los pacientes con diabetes tipo 1 nunca debe suprimirse totalmente la insulina.
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).
Debe aconsejarse a los pacientes para que tomen 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 la hipoglucemia es reducida o inexistente o en aquellos que padecen frecuentes episodios de hipoglucemia. En estas circunstancias debería considerarse la conveniencia de conducir.

INTERACCIONES
Una serie de sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden hacer necesario un ajuste 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, salicilatos, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la MAO, pentoxifilina, propoxifeno, antibióticos.
- Los que siguen son ejemplos de sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante: corticoesteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpaticomiméticos (tales como epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagón, isoniazida, derivados de fenotiazina, somatropina, hormonas tiroideas, estrógenos, progestágenos (por ej., en anticonceptivos orales), 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
No existen estudios clínicos randomizados controlados del uso de insulina glargina en mujeres embarazadas. A través de farmacovigilancia post comercialización, un gran número de exposiciones durante el embarazo (más de 1000 resultados retrospectivos y prospectivos en embarazo) indican la ausencia de efectos adversos específicos de la insulina glargina sobre el embarazo o sobre la salud del feto o del recién nacido. Asimismo se realizó un meta-análisis de ocho estudios clínicos observacionales, que incluyeron 331 mujeres que usaban insulina glargina y 371 mujeres que usaban insulina NPH para evaluar la seguridad de la insulina glargina e insulina NPH en la diabetes gestacional o pregestacional. No se observaron diferencias significativas en los resultados maternos o neonatales relacionados con la seguridad entre insulina glargina e insulina NPH durante el embarazo. Si bien los estudios clínicos no han reportado una clara asociación entre el uso de insulina glargina durante el embarazo y la presencia de malformaciones fetales mayores, abortos espontáneos o resultados adversos sobre la madre o el feto, debe tenerse presente que dichos estudios no han establecido definitivamente la ausencia de estos riesgos debido a sus limitaciones metodológicas.
Los estudios en animales, con dosis de 6 a 40 veces las dosis humanas, no sugieren efectos perjudiciales directos sobre el embarazo.
Es esencial que las pacientes con diabetes preexistente o gestacional mantengan un buen control metabólico durante el embarazo para prevenir resultados adversos asociados con hiperglucemia.
Insulina glargina puede ser usada durante el embarazo si es clínicamente indispensable, y siempre bajo estricta indicación y vigilancia médica.
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
Se desconoce si la insulina glargina se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en niños/recién nacidos lactantes puesto que la insulina glargina como péptido es digerida en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano. Las mujeres que amamantan pueden requerir ajustes en la dosis de insulina y la dieta.
Carcinogénesis
Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad de dos años de duración en ratas y ratones. Los resultados no sugieren riesgo alguno para los seres humanos.
Mutagenicidad
La insulina glargina no fue mutagénica en ensayos destinados a detectar mutaciones genéticas en bacterias y células de mamíferos (prueba de Ames y HGPRT) y en ensayos destinados a la detección de aberraciones cromosómicas (Citogenética in vitro en células V79 e in vivo en hámsters chinos).
Teratogenicidad y Trastornos de la fertilidad
En un estudio de embriotoxicidad en ratas, se observó hipoglucemia pero ausencia de toxicidad materna. La insulina glargina no resultó embriotóxica ni teratogénica.
En un estudio de embriotoxicidad en conejos, se observaron toxicidad materna (shock hipoglucémico, muertes intrauterinas) y toxicidad embriofetal, debidas a hipoglucemia, incluyendo anomalías individuales en los grupos tratados con dosis medias y elevadas. Efectos similares se obtuvieron con una insulina comercial de acción intermedia.
En un estudio combinado de fertilidad y toxicidad prenatal y postnatal en ratas, se observó toxicidad materna debido a hipoglucemia dosis-dependiente. Se produjeron algunas muertes, con la consiguiente reducción en la tasa de crianza, solamente en el grupo tratado con la dosis elevada. Efectos similares se obtuvieron con una insulina comercial de acción intermedia.
Inmunogenicidad
Los estudios de inmunogenicidad estándar llevados a cabo en cerdos, conejos y cobayos indicaron un potencial inmunogénico similar o inferior de la insulina glargina comparada con la insulina humana en estas especies.
Empleo en insuficiencia hepática o renal.
Léase "Precauciones y advertencias”.

REACCIONES ADVERSAS
• Hipoglucemia
Puede presentarse hipoglucemia, en general la reacción adversa más frecuente del tratamiento insulínico, cuando la dosis de insulina es demasiado elevada en relación con el requerimiento insulínico.
Al igual que con todas las insulinas, los ataques hipoglucémicos severos, especialmente cuando son recurrentes, pueden provocar daño neurológico. Los episodios hipoglucémicos prolongados o severos pueden poner en riesgo la vida. En muchos pacientes los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápida es la reducción de la glucemia, tanto más pronunciado es el fenómeno de la contrarregulación y sus síntomas.
• Ojos
Un cambio pronunciado en el control glucémico puede provocar deterioro temporario de la visión, debido a una alteración temporaria en la turgencia y el índice de refracción del cristalino.
Un mejor control glucémico de largo plazo reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.
Sin embargo, al igual que en todos los regímenes insulínicos, la intensificación del tratamiento insulínico con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada con un agravamiento temporario de la retinopatía diabética.
En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se los trata con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos severos pueden provocar amaurosis transitoria.
• Trastornos de piel y tejido subcutáneo
Puede ocurrir Lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el sitio de inyección y retrasar la absorción local de insulina, La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada de aplicación puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.
• Reacciones en el lugar de inyección y reacciones alérgicas
En estudios clínicos con regímenes que incluían insulina glargina, se observaron reacciones en el lugar de la inyección en 3 a 4% de los pacientes. Al igual que con cualquier tratamiento insulínico, dichas reacciones incluyen enrojecimiento, dolor, picazón, urticaria, hinchazón e inflamación. La mayoría de las reacciones menores a la insulina suele resolverse en el término de unos pocos días a unas pocas semanas.
Las reacciones alérgicas de tipo inmediato son muy poco frecuentes. Tales reacciones a la insulina (inclusive insulina glargina) o a los excipientes pueden, por ejemplo, estar asociadas con reacciones cutáneas, angioedema, broncoespasmo e hipotensión y shock, y pueden poner en riesgo la vida.
• Otras reacciones
La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos a la insulina. En estudios clínicos, se observaron anticuerpos que presentaban una reacción cruzada con la insulina humana y la insulina glargina con incidencias similares en los grupos tratados con NPH y con insulina glargina. En casos aislados, la presencia de dichos anticuerpos puede requerir el ajuste de la dosis de insulina a fin de corregir una tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.
La insulina puede provocar, en casos muy poco frecuentes, retención de sodio y edema, especialmente cuando un mal control metabólico previo experimenta una mejoría debido a la intensificación del tratamiento insulínico.
Se han informado errores de medicación en los cuales otras insulinas, particularmente de acción breve, han sido accidentalmente administradas en lugar de insulina glargina.
Notificación de los efectos adversos:
Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:
- comunicarse al 0800-555-5036 o a la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar
-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIFICACIÓN
Síntomas
Un exceso de insulina en relación con la ingestión de alimento, el gasto de energía o ambos, puede dar lugar a una hipoglucemia severa y a veces prolongada, con riesgo para la vida.
Tratamiento
Los episodios leves 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 MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA (LEASE AL FINAL DEL PROSPECTO)
En Argentina:
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694/(011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777
HOSPITAL FERNANDEZ: (011) 4808-2655/4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

CONSERVACION
Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar ni colocar cerca del congelador o de un acumulador de frío. Descartar el producto en caso de congelamiento.
Revisar antes de usar. Solo debe utilizarse si la solución es límpida e incolora sin partículas visibles y si su consistencia es acuosa.
La lapicera prellenada DensuPen® en uso o para llevarlas como reserva, pueden conservarse durante un máximo de 4 semanas por debajo de 25ºC y protegidos del calor directo o de la luz directa. DensuPen® en uso no debe conservarse en heladera. No lo utilice después de este periodo de tiempo.
La lapicera prellenada descartable DensuPen®: no se comparte, no se reutiliza. Descartar una vez agotada.

NO DEBE UTILIZARSE DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE. EL MEDICAMENTO VENCE El ÚLTIMO DIA DEL MES QUE SE INDICA EN EL ENVASE.

PRESENTACION de DENSULENT®
Estuche con 5 lapiceras prellenadas descartables DensuPen® de 3 ml.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 59.086

DENVER FARMA S.A.
Natalio Querido 2285 (B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.
Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico
Fecha de la última revisión: Julio de 2019

DENSULENT®

Solución inyectable en lapicera prellenada descartable DensuPen®

Lapicera DensuPen®

INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y DESCARTE

DensuPen® es una lapicera prellenada para la inyección de insulina.
Su médico ha decidido que el medicamento DENSULENT® prellenado en la lapicera DensuPen® es apropiado para usted, basado en su capacidad para manipular este dispositivo aplicador de insulina.
Antes de usar el dispositivo aplicador de insulina DensuPen® hable con su médico, farmacéutico o enfermera, sobre la técnica de inyección adecuada.
Lea estas instrucciones detenidamente antes de usar su dispositivo aplicador de insulina DensuPen®. Si usted no está capacitado para usar el dispositivo aplicador de insulina DensuPen® o para seguir completamente las instrucciones por sí solo, debe usar el dispositivo aplicador de insulina DensuPen® 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 el capuchón hacia la izquierda y el selector de dosis a la derecha como muestra la Figura 1.
DensuPen® es una lapicera prellenada descartable que se utiliza para inyectar la insulina glargina DENSULENT®.
Usted puede fijar la dosis de 1 a 60 unidades de insulina glargina en pasos de 1 unidad. Cada lapicera DensuPen® contiene 300 unidades de insulina glargina.
Guarde este prospecto para futuras consultas.

Figura 1. Diagrama esquemático de la lapicera:

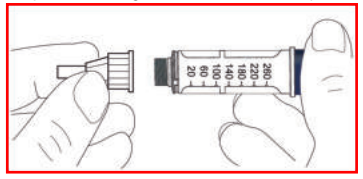
1- Capuchón de la lapicera
2- Armazón
3- Ventana de la dosis
4- Selector de dosis
5- Botón de dosis

Información importante para aplicar DENSULENT® con la lapicera prellenada DensuPen®

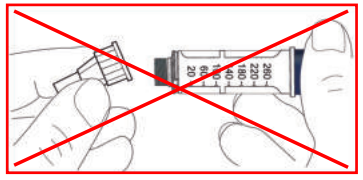
-Antes de cada uso, inserte siempre una aguja nueva. Utilice únicamente las agujas compatibles con DensuPen®.
-No seleccione la dosis y/o presione el botón de inyección sin estar la aguja colocada.
-Antes de cada inyección, realice siempre la prueba de seguridad (léase Paso 3).
-Esta lapicera es únicamente para su uso. Las jeringas, agujas y dispositivos para administración de insulina nunca deben ser compartidos en su uso con otros pacientes, aun cambiando las agujas, ya que ello acarrea el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas.
-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 la lapicera prellenada DensuPen® si está dañada o si no está seguro de que funcione correctamente.
-Disponga siempre de un lapicera prellenada DensuPen® de reserva por si su lapicera prellenada DensuPen® se pierde o estropea.

Paso 1. Comprobación de la insulina
A. Compruebe la etiqueta de su lapicera prellenada DensuPen® para asegurarse de que contiene la insulina correcta.
B. Retire el capuchón de la lapicera.
C. Compruebe el aspecto de su insulina. Densulent® es una insulina transparente. No utilice la lapicera prellenada DensuPen® 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. Utilizar exclusivamente agujas para lapiceras de insulina compatibles con el estándar ISO 11608-2.
Antes de usar la aguja, lea cuidadosamente las "INSTRUCCIONES DE USO" que acompañan las agujas. Recuerde que las agujas que se muestran en las imágenes son solo ilustrativas.
• Limpie el sello de goma del extremo de la lapicera con un trozo pequeño de algodón embebido en alcohol.



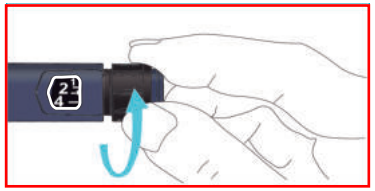
A. Retire el sello protector de la nueva aguja.
B. Alinee la aguja con la lapicera, y manténgala recta mientras la enrosca.



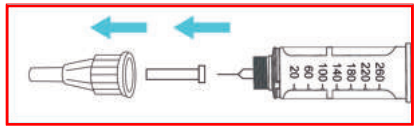
• Si la aguja no se mantiene recta mientras se enrosca, el sello de goma puede romperse y dar lugar a pérdidas o a la rotura de la aguja.

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.

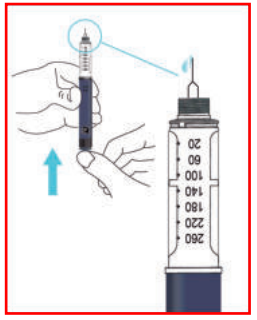


B. Retire el protector exterior de la aguja y guárdelo para retirar la aguja utilizada después de cada inyección. Retire el protector interior de la aguja y deséchelo.



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 OCURRIR QUE TENGA QUE REALIZAR LA PRUEBA DE SEGURIDAD VARIAS VECES HASTA QUE APAREZCA INSULINA



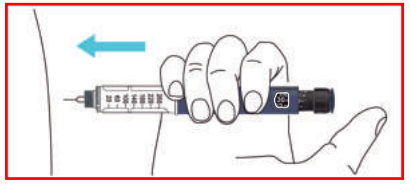
• Si no sale insulina, compruebe si todavía hay burbujas de aire y repita la prueba de seguridad dos veces más hasta eliminarlas.
• Si aún así no sale insulina, la aguja podría estar bloqueada. Cambie de aguja e inténtelo de nuevo.
• Si no sale insulina después de cambiar la aguja, su DensuPen® podría no funcionar. No use esta lapicera DensuPen®.

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 60 unidades. Si usted necesita una dosis superior a 60 unidades, deberá administrarse dos o más inyecciones.

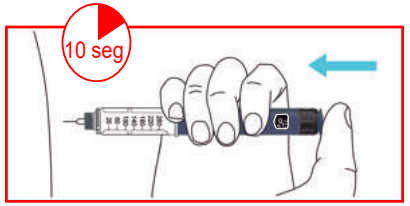
A. Compruebe que en la ventana de la dosis aparece "0" después de la prueba de seguridad.
B. Seleccione su dosis (en el siguiente ejemplo, la dosis seleccionada es de 30 unidades). Si usted gira por demás el selector de la dosis, puede volver hacia atrás.

• 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 de la dosis deseada supera a 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 DensuPen® para administrarse la dosis completa.

Paso 5. Inyectar la dosis
A. Utilice el método de inyección indicado por su médico. Respete estrictamente los sitios de inyección indicados y el horario de administración de la dosis. Ante la menor duda consulte con su médico o farmacéutico. DENSULENT® se inyecta vía subcutánea (por debajo la piel). NO se inyecte DENSULENT® en una vena, porque esto cambiará su acción y puede provocar una hipoglucemia. Su médico le mostrará en qué áreas del cuerpo debe usted inyectarse DENSULENT®. Con cada inyección debe cambiar el lugar de la punción dentro del área concreta de la piel que esté usando. Asegúrese de que el producto DensuPen® se encuentre a temperatura ambiente antes de la inyección.
B. Limpie la piel en el sitio elegido para inyectar la dosis con un trozo pequeño de algodón embebido en alcohol. Deje secar la piel completamente antes de la inyección.
C. La aplicación se realiza habitualmente en el abdomen, en la zona deltoidea (hombros), la cara anterior de los muslos o en los glúteos. Inserte la aguja completamente por debajo de la piel, formando un pliegue entre el índice y el pulgar de una mano, reservando la mano más hábil para manejar el botón de inyección de la lapicera.



D. 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.



E. 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 contenidas en cada lapicera DensuPen®.

Paso 6. Retirar y eliminar la aguja

Después de cada inyección elimine la aguja y conserve DensuPen® 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 DensuPen®. Si DensuPen® 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.
Conservar entre 2ºC y 8ºC (en heladera) hasta su primer uso. Proteger de la luz. No congelar. No colocar cerca del congelador o de un envase congelado.
Luego de retirar su DensuPen® 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 25ºC, protegido de la luz y el calor directo y no debe almacenarse en la heladera. No lo utilice luego de transcurrido este tiempo. DensuPen® debe desecharse en forma segura.
Ante cualquier duda o inconveniente con el producto Usted puede comunicarse con la Unidad de Farmacovigilancia Denver Farma al 0800-555-5036 o a través de la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

Rv

06/21-