

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOLIQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE****SOLIQUA****INSULINA GLARGINA 100 U/mL y LIXISENATIDA 33 µg/mL**

Solución inyectable - Vía subcutánea

- Lapicera/aplicador prellenado descartable SoloSTAR® con 3 mL

COMPOSICIÓN**SOLIQUA 30-60 en lapicera/aplicador prellenado descartable SoloStar:**

- Cada ml de solución inyectable contiene:

Insulina glargina 100 U y lixisenatida 33 µg.

Excipientes: c.s.p 1 ml. De acuerdo a la fórmula autorizada en el registro sanitario.

- Cada lapicera/aplicador descartable contiene:

Insulina glargina 300 U y lixisenatida 100 µg.

- Cada paso de dosis contiene:

Insulina glargina 1 U y lixisenatida 0,33 µg.

ACCIÓN TERAPÉUTICACódigo ATC: A10AE54**INDICACIONES**

Soliqua está indicado, en combinación con metformina, para el tratamiento en adultos de la diabetes mellitus tipo 2, para mejorar el control glicémico, cuando éste no se ha conseguido con metformina sola o metformina en combinación con otros hipoglicemiantes orales o con insulina basal.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

SOLIQUA no debe ser mezclado con otros medicamentos.

SOLIQUA es titulable y se encuentra disponible en dos lapiceras/aplicadores prellenados descartables, que brindan diferentes opciones de dosificación. La diferenciación entre las concentraciones de las lapiceras/aplicadores se basa en el rango de dosis de la lapicera/aplicador:

- **SOLIQUA 10-40:** 100 unidades/ml y 50 µg/ml: lapicera/aplicador de 10-40
 - 1 unidad de SOLIQUA 10-40 contiene una unidad de insulina glargina y 0,5 µg de lixisenatida.Permite dosis diarias entre 10 y 40 unidades de SOLIQUA (10 a 40 unidades de insulina glargina en combinación con 5 a 20 µg de lixisenatida).
- **SOLIQUA 30-60:** 100 unidades/ml y 33 µg/ml: lapicera/aplicador de 30-60
 - 1 unidad de SOLIQUA 30-60 contiene 1 unidad de insulina glargina y 0,33 µg de lixisenatida.Permite dosis diarias entre 30 y 60 unidades de SOLIQUA (30 a 60 unidades de insulina glargina en combinación con 10 a 20 µg de lixisenatida).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE

Para evitar errores en la medicación, asegúrese de que tiene la lapicera/aplicador correcto de SOLQUA, ya sea la lapicera/aplicador de Soliqua 10-40 o la lapicera/aplicador de Soliqua 30-60 según se indique en la receta. La dosis diaria máxima de SOLQUA es 60 unidades (60 unidades de insulina glargina y 20 µg de lixisenatida).

SOLQUA se deberá administrar por vía subcutánea una vez al día durante la hora previa a cualquier comida. Es preferible que la inyección prandial de SOLQUA se realice antes de la misma comida cada día, cuando se haya elegido la comida más conveniente. Si se omite una dosis de SOLQUA, se deberá inyectar dentro de la hora previa a la próxima comida.

La dosis de SOLQUA se debe individualizar en base a la respuesta clínica y se titula en base a la necesidad de insulina del paciente. La dosis de lixisenatida se incrementa o se reduce junto con la dosis de insulina glargina y también depende de qué lapicera/aplicador se utilice.

Los pacientes que ajusten la cantidad o el horario de la administración de la dosis de SOLQUA, sólo lo deberán hacer bajo orientación médica con la monitorización adecuada de la glucosa (Léase "Advertencias" y "Precauciones").

Inicio de SOLQUA

Dosis de inicio de SOLQUA.

La dosis de inicio de SOLQUA, se selecciona en base al tratamiento previo para la diabetes y a fin de no exceder la dosis de inicio recomendada de lixisenatida de 10 µg:

Dosis de inicio de SOLQUA

		Tratamiento previo		
		Medicamentos antidiabéticos orales (pacientes sin tratamiento previo con insulina)	Insulina glargina (U100)** <20 unidades	Insulina glargina (U100)** ≥20 a < 30 unidades
Dosis de inicio y lapicera/aplicador	SOLQUA 10-40 lapicera/aplicador	10 unidades (10 unidades/ 5 µg)*	20 unidades (20 unidades/ 10 µg)*	
	SOLQUA 30-60 lapicera/aplicador			30 unidades (30 unidades/ 10 µg)*

* Unidades de insulina glargina (100 unidades/ml) / µg de lixisenatida

** Si se administró alguna insulina basal diferente:

- Para la insulina basal dos veces al día o Toujeo®, la dosis total diaria que previamente se administró se deberá reducir en 20 % para elegir la dosis de inicio de SOLQUA.
- Para cualquier otra insulina basal, se deberá aplicar la misma regla que para la insulina glargina (U100)

Titulación de la dosis de SOLQUA

SOLQUA se administrará en conformidad con las necesidades individuales de insulina para el paciente. Se recomienda optimizar el control glicémico mediante el ajuste de dosis basado en la monitorización de la glucosa en plasma en ayunas. (Léase "Eficacia clínica – Estudios clínicos").

Se recomienda la monitorización estrecha de la glucosa durante el inicio y en las semanas siguientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE

- Si el paciente comienza con la lapicera/aplicador de SOLQUA 10-40, la dosis se puede titular hasta 40 unidades con esta lapicera/aplicador.
- Para dosis totales diarias > 40 unidades/día cambie a la lapicera/aplicador de SOLQUA 30-60.
- Si el paciente comienza con la lapicera/aplicador de SOLQUA 30-60, la dosis se puede titular hasta 60 unidades con esta lapicera/aplicador.
- Para las dosis totales diarias > 60 unidades/día, no utilice SOLQUA.

Administración

La administración es una inyección subcutánea en el abdomen, deltoides, o muslo. La velocidad de absorción, y por consecuencia el inicio de la duración de acción, pueden verse afectados por el ejercicio y otras variables tales como, estrés, enfermedad intercurrente, o cambios en los medicamentos administrados de forma concomitante o régimen alimenticio.

Los sitios de inyección se deberán rotar dentro de la misma región (abdomen, muslo o deltoides) de una inyección a otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia (léase "Reacciones Adversas").

Poblaciones Especiales

Niños

La seguridad y la eficacia de SOLQUA en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad no se ha establecido.

Ancianos (≥ 65 años de edad)

SOLQUA se puede utilizar en pacientes ancianos. La dosis se deberá ajustar de forma individual, con base en la monitorización de glucosa. **En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede producir una disminución constante de las necesidades de insulina. Para lixisenatida no es necesario ajustar la dosis en función de la edad.** La experiencia terapéutica en pacientes ≥ 75 años de edad es limitada.

Daño hepático

El efecto del daño hepático en la farmacocinética de SOLQUA no se ha estudiado. Lixisenatida se depura principalmente a través del riñón, no se espera que la disfunción hepática afecte la farmacocinética de lixisenatida. En pacientes con daño hepático, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y la disminución en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para SOLQUA en pacientes con daño hepático.

Daño renal

No hay experiencia terapéutica con el uso de lixisenatida en pacientes con daño renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal y, por lo tanto, no se recomienda usar lixisenatida en estas poblaciones. En pacientes con deterioro renal, los requisitos de insulina pueden disminuir debido a la reducción en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para SOLQUA en pacientes con daño renal.

CONTRAINDICACIONES

SOLQUA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a lixisenatida, a la insulina glargina o a cualquiera de los demás componentes de la fórmula.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE

ADVERTENCIAS

Uso de SOLIQUA

SOLIQUA no se deberá utilizar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

No se ha estudiado el traspaso desde agonistas del receptor de GLP-1.

SOLIQUA no se ha estudiado en combinación con inhibidores de DPP-4, sulfonilureas, glinidas, pioglitazona, e inhibidores de SGLT-2.

Riesgo de pancreatitis

El uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con lixisenatida, aunque no se ha establecido una relación causal. Se deberá informar a los pacientes de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso. Si se sospecha de pancreatitis, se deberá suspender SOLIQUA; si se confirma pancreatitis aguda, no se deberá reiniciar SOLIQUA. Utilice con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

PRECAUCIONES

Hipoglicemia

La hipoglicemia fue la reacción adversa no deseable observada que se reportó con mayor frecuencia durante el tratamiento con SOLIQUA. Puede ocurrir hipoglicemia si la dosis de SOLIQUA es más alta que la requerida. Los factores que aumentan la susceptibilidad a hipoglicemia requieren de monitorización estrecha en particular y puede ser necesario el ajuste de dosis.

Estos factores incluyen:

- Cambio en el área de inyección
- Mejor sensibilidad a la insulina (p. ej., eliminación de factores de estrés)
- Actividad física no acostumbrada, en exceso o prolongada.
- Enfermedad intercurrente (p. ej., vómito y diarrea)
- Ingesta alimentaria inadecuada
- Comidas omitidas
- Consumo de alcohol
- Ciertos trastornos endócrinos descompensados (p. ej., en el hipotiroidismo y en la insuficiencia de la pituitaria anterior o adrenocortical)
- Tratamiento concomitante con otros productos medicinales (léase “Interacciones”).

La dosis de SOLIQUA se debe personalizar en base a la respuesta clínica y titular en base a la necesidad de insulina del paciente (léase “Posología y Dosificación – Modo de administración”).

El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea, puede retrasar la recuperación de la hipoglicemia.

Uso en pacientes con gastroparesia severa

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales. SOLIQUA no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal severa, incluida la gastroparesia severa y, por lo tanto, no se recomienda el uso de SOLIQUA en estos pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE

Daño renal

No hay experiencia terapéutica en pacientes con deterioro renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad en etapa terminal. No se recomienda el uso en pacientes con daño renal severo o con enfermedad renal terminal (Léase “Poblaciones Especiales”).

Productos medicinales concomitantes

El retraso en el vaciamiento gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los productos medicinales administrados por vía oral. SOLQUA se deberá utilizar con precaución en pacientes que reciban productos medicinales orales que requieran de absorción gastrointestinal rápida, que requieran de la monitorización clínica cuidadosa o que tengan una ventana terapéutica estrecha (léase “Interacciones - Lixisenatida”).

Deshidratación

Se deberá advertir a los pacientes tratados con SOLQUA del riesgo potencial de deshidratación en relación con las reacciones adversas gastrointestinales y que tomen precauciones para evitar la depleción de líquidos.

Formación de anticuerpos

La administración de SOLQUA puede provocar la formación de anticuerpos contra insulina glargina y lixisenatida. En casos raros, la presencia de tales anticuerpos puede necesitar del ajuste de la dosis de SOLQUA a fin de corregir la tendencia de hiperglicemia e hipoglicemia.

INTERACCIONES

No se han realizado estudios de interacción con SOLQUA.

Varias sustancias afectan el metabolismo de glucosa y pueden requerir del ajuste de dosis de SOLQUA.

Insulina glargina

Varias sustancias afectan el metabolismo de glucosa y pueden requerir del ajuste de dosis de insulina y particularmente de la monitorización estrecha.

Los siguientes son ejemplos de las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglicemiante en sangre y la susceptibilidad a la hipoglicemia:

Antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, salicilatos, disopiramida; fibratos; fluoxetina, inhibidores de la MAO; pentoxifilina; propoxifeno; y antibióticos sulfonamidas.

Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden reducir el efecto hipoglicemiante en sangre: corticosteroides; danazol; diazóxido; diuréticos; agentes simpaticomiméticos (tales como epinefrina, salbutamol, y terbutalina); glucagón; isoniazida; derivados de fenotiazina; somatropina; hormonas tiroideas; estrógenos, progestágenos (p. ej., anticonceptivos orales), inhibidores de la proteasa y medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej., olanzapina y clozapina).

Los bloqueadores beta, clonidina, sales de litio y alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglicemiante en sangre de insulina. Pentamidina puede provocar hipoglicemia, que en ocasiones puede ser seguida por hiperglicemia.

Además, bajo la influencia de productos medicinales simpaticolíticos tales como bloqueadores beta, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de la contrarregulación adrenérgica se pueden reducir o estar ausentes.

Lixisenatida

Lixisenatida es un péptido y no lo metaboliza el citocromo P450. En los estudios in vitro, lixisenatida no afectó la capacidad de las isoenzimas del citocromo P450 ni de los transportadores analizados.

- *Efecto del vaciamiento gástrico en los medicamentos orales*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLLIQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE

Lixisenatida retrasa el vaciamiento gástrico, lo que puede reducir la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Utilice con precaución cuando se administre de forma concomitante con medicamentos orales con una ventana terapéutica estrecha o que requieran de la monitorización clínica cuidadosa. Si tales medicamentos se administran con alimentos, se debe alertar a los pacientes que los tomen con alguna comida o colación cuando no se administre lixisenatida.

Los medicamentos orales que son particularmente dependientes de concentraciones umbrales para eficacia, tales como antibióticos, se deberán administrar al menos 1 hora antes u ~~4~~ **4** horas después de la inyección de SOLLIQUA.

Las formulaciones gastroresistentes que tienen sustancias sensibles a la degradación gástrica, deben administrarse 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de lixisenatida

- *Paracetamol (acetaminofeno)*

Se utilizó como producto medicinal modelo para evaluar el efecto de lixisenatida en el vaciamiento gástrico. Lixisenatida 10 µg no cambió la exposición total (ABC) de paracetamol después de la administración de una dosis única de paracetamol 1000 mg, ya sea antes o después de lixisenatida. No se observaron efectos en la C_{máx} y t_{máx} de paracetamol cuando se administró paracetamol una hora antes de lixisenatida. Cuando se administra 1 a 4 horas después de 10 µg de lixisenatida, la C_{máx} de paracetamol disminuyó 29 % y 31 %, respectivamente, y la mediana de t_{máx} se retrasó en 2,0 y 1,75 horas, respectivamente. Con base en estos resultados, no se requiere de ajuste de la dosis de paracetamol.

- *Anticonceptivos orales*

Después de la administración de una dosis única de algún producto anticonceptivo oral (etinilestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0.15 mg) 1 hora antes u 11 horas después de 10 µg de lixisenatida, la C_{máx}, ABC, t_{1/2} y t_{máx} de etinilestradiol y levonorgestrel no cambiaron.

La administración del anticonceptivo oral 1 o 4 horas después de lixisenatida no afectó el ABC ni la t_{1/2} de etinilestradiol y levonorgestrel, mientras que la C_{máx} de etinilestradiol disminuyó 52 % y 39 %, respectivamente, y la C_{máx} de levonorgestrel disminuyó 46 % y 20 %, respectivamente, y la mediana de la t_{máx} se retrasó en 1 a 3 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis de los anticonceptivos orales.

- *Atorvastatina*

Cuando lixisenatida 20 µg y atorvastatina 40 mg se administraron de forma concomitante en la mañana por 6 días, no se afectó la exposición de atorvastatina, aunque la C_{máx} se disminuyó 31 % y la t_{máx} se retrasó en 3,25 horas. No se observó tal incremento para la t_{máx} cuando se administró atorvastatina en la noche y lixisenatida en la mañana, pero el ABC y la C_{máx} de atorvastatina aumentaron 27 % y 66 %, respectivamente.

Estos cambios no son clínicamente relevantes y, por lo tanto, no se requiere del ajuste de la dosis para atorvastatina cuando se administra de forma concomitante con SOLLIQUA.

- *Warfarina y otros derivados de cumarina*

Después de la administración concomitante de warfarina 25 mg con la administración repetida de lixisenatida 20 µg, no hubo efectos en el AUC ni en el índice normalizado internacional (INR), aunque la C_{máx} se redujo 19 % y la t_{máx} se retrasó 7 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere ajuste de dosis para warfarina cuando se administra con SOLLIQUA.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE

- *Digoxina*

Después de la administración concomitante de lixisenatida 20 µg y de digoxina 0,25 mg en estado de equilibrio, el ABC de digoxina no fue afectada. La $t_{m\acute{a}x}$ de digoxina se retrasó 1,5 horas y la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo 26 %.

En base a estos resultados, no se requiere ajuste de dosis para digoxina cuando se administra de forma concomitante con SOLQUA.

- *Ramipril*

Después de la administración concomitante de lixisenatida 20 µg y ramipril 5 mg durante 6 días, el ABC de ramipril incrementó 21 %, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo 63 %. El ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo (ramiprilato) no fueron afectados. La $t_{m\acute{a}x}$ de ramipril y de ramiprilato se retrasó en aproximadamente 2,5 horas.

En base a estos resultados, no se requiere ajuste de dosis de ramipril cuando se administre de forma concomitante con SOLQUA.

Embarazo

No hay datos clínicos sobre los embarazos expuestos de los estudios clínicos controlados con el uso de SOLQUA, insulina glargina o lixisenatida.

Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. SOLQUA no se deberá utilizar durante el embarazo.

Si una paciente desea quedar embarazada, o si ocurre el embarazo, se deberá suspender SOLQUA.

Los estudios de animales con lixisenatida o insulina glargina, no indican efectos directos nocivos en el embarazo.

Insulina glargina

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1000 desenlaces de embarazos) con insulina glargina no indican efectos adversos específicos de insulina glargina en el embarazo ni malformaciones específicas, o toxicidad del feto o neonatal con insulina glargina. Los datos de animales no indican toxicidad reproductiva con insulina glargina.

Lixisenatida

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Fertilidad

Los estudios en animales con lixisenatida o insulina glargina no indican efectos negativos directos respecto a la fertilidad.

Lactancia

Se desconoce si SOLQUA se excreta en la leche humana. Debido a la falta de experiencia, SOLQUA no se deberá utilizar durante la lactancia.

No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en los recién nacidos/bebés amamantados ya que la insulina glargina, como péptido, se digiere en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano.

CONDUCCIÓN DE UN VEHÍCULO O REALIZACIÓN DE OTRAS TAREAS PELIGROSAS

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar se puede deteriorar como resultado de, por ejemplo, la hipoglicemia o hiperglicemia o, por ejemplo, como resultado del deterioro visual. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean de importancia especial (p. ej., conducir un auto u operar maquinaria).

Se deberá advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglicemia mientras manejan. Esto es particularmente importante en aquellos en los que el conocimiento reducido o la falta de este sobre los síntomas de alerta de hipoglicemia, o que tengan episodios frecuentes de hipoglicemia. Se deberá tener prudencia al conducir en estas circunstancias.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE

REACCIONES ADVERSAS

Se utiliza siguiente calificación de frecuencia del CIOMS, cuando aplique:

Muy comunes ≥ 10 %; comunes 1 y 10 %; poco comunes ≥ 0.1 y < 1 %; raros ≥ 0.01 y < 0.1 %; muy raros < 0.01 %; se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles).

Insulina glargina y lixisenatida

Resumen del perfil de seguridad.

Los estudios clínicos fase 3 de SOLQUA incluyeron 834 pacientes tratados con SOLQUA.

Las reacciones adversas no deseables reportadas con mayor frecuencia con SOLQUA fueron hipoglicemia y reacciones adversas gastrointestinales.

Tabla de reacciones adversas

Clase de sistemas y órganos	Frecuencia de la ocurrencia		
	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones			Nasofaringitis Infección de vías respiratorias superiores
Trastornos del sistema inmune			Urticaria
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hipoglicemia		
Trastornos del sistema nervioso		Mareos	Cefalea
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Diarrea Vómitos	Dispepsia Dolor abdominal
Trastornos generales y molestias en el sitio de administración			Fatiga Reacciones en el sitio de inyección

- Hipoglicemia

Los ataques severos de hipoglicemia, especialmente si son recurrentes, pueden producir daño neurológico. Los episodios prolongados o severos de hipoglicemia pueden ser de riesgo para 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 sea la disminución de glucosa en sangre, más notable es el fenómeno de contrarregulación y de sus síntomas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE

Reacciones adversas de hipoglicemia sintomática documentada o severa

	Pacientes sin tratamiento previo con insulina			Cambio desde insulina basal	
	SOLIQUA	Insulina glargina	Lixisenatida	SOLIQUA	Insulina glargina
N	469	467	233	365	365
Hipoglicemia sintomática documentada* Pacientes con evento, n (%) Eventos por paciente/año, n	120 (25.6 %) 1,44	110 (23.6 %) 1,22	15 (6,4 %) 0,34	146 (40,0) 3,03	155 (42,5) 4,22
Hipoglicemia severa** Eventos por paciente/año, n	0	< 0,01	0	0,02	< 0,01

* La hipoglicemia sintomática documentada fue un evento en el que los síntomas típicos de hipoglicemia estuvieron acompañados de una concentración medida de glucosa en plasma \leq 70 mg/dl (3,9 mmol/l).

** La hipoglicemia sintomática severa fue un evento que requirió de la ayuda de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón, u otras acciones de resucitación.

- **Trastornos gastrointestinales**

Las reacciones gastrointestinales adversas (náuseas, vómitos y diarrea) fueron reacciones adversas reportadas con frecuencia durante el período de tratamiento. En pacientes tratados con SOLIQUA, la incidencia de náuseas, diarrea y vómitos relacionados fue del 8,4 %, 2,2 % y 2,2 %, respectivamente. Las reacciones gastrointestinales adversas fueron en su mayoría de naturaleza leve y transitoria. En los pacientes tratados con lixisenatida, la incidencia de náuseas, diarrea y vómitos relacionados fue del 22,3 %, 3% y 3,9 %, respectivamente.

- **Lipodistrofia**

La administración subcutánea de productos inyectables que contienen insulina podría resultar en lipoatrofia (depresión en la piel) o lipohipertrofia (agrandamiento o engrosamiento del tejido) en el sitio de inyección. Los sitios de inyección se deberán rotar en la misma región (abdomen, muslos o deltoides) de una inyección a la otra para disminuir el riesgo de lipodistrofia.

- **Trastornos del sistema inmune**

Se han reportado reacciones alérgicas (urticaria) posiblemente relacionadas con SOLIQUA en el 0,3 % de los pacientes. Se han reportado casos de reacción alérgica generalizada, incluida reacción anafiláctica y angioedema durante la comercialización de insulina glargina y lixisenatida.

- **Inmunogenicidad**

La administración de soliqua puede desencadenar la formación de anticuerpos anti-insulina y/o anti-lixisenatida

Después de 30 semanas de tratamiento con soliqua en dos ensayos clínicos fase 3, la incidencia de formación de anticuerpos anti-insulina glargina fue de 21,0%, y 26,2%. En aproximadamente el 93 % de los pacientes, los anticuerpos anti-insulina glargina mostraron una reactividad cruzada frente a la insulina humana. La incidencia de la formación de anticuerpos anti-lixisenatida fue de 43% aproximadamente. Ni la presencia de anticuerpos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE

anti-insulina glargina ni la de anticuerpos anti-lixisenatida tuvieron impacto clínicamente relevante en la seguridad y en la eficacia.

- Reacciones en el sitio de inyección

Algunos pacientes con terapia de insulina, incluyendo SOLQUA, han experimentado eritema, edema local y prurito en el lugar de aplicación de la inyección. Estas condiciones usualmente fueron autolimitadas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Medicamento antidiabéticos, insulinas y análogos de acción prolongada inyectables, código AT: A10AE54

Mecanismo de acción

SOLQUA combina dos agentes hipoglicemiantes con mecanismos de acción complementarios: insulina glargina, un análogo de insulina basal, y lixisenatida, un agonista del receptor de GLP-1, cuyo objetivo es la glucosa plasmática en ayunas (FPG) y la glucosa plasmática posprandial (PPG) para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes tipo 2, mientras minimiza el aumento de peso y el riesgo de hipoglicemia.

Insulina glargina

La actividad primaria de insulina, incluida la insulina glargina, es la regulación del metabolismo de glucosa. La insulina y sus análogos reducen la glucosa en sangre estimulando la captación de glucosa periférica, especialmente por el sistema musculoesquelético y la grasa, e inhibiendo la producción de glucosa hepática. La insulina inhibe la lipólisis y la proteólisis, y aumenta la síntesis de proteína.

Lixisenatida

Lixisenatida es un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). El receptor de GLP-1 es el blanco para el GLP-1 nativo, una hormona incretina endógena que potencia la secreción de insulina dependiente de glucosa de las células beta y suprime el glucagón de las células alfa en el páncreas.

Similar al GLP-1 endógeno, la acción de lixisenatida es mediada mediante una interacción específica con receptores de GLP-1, incluidos aquellos en las células alfa y beta pancreáticas. Después de una comida, lixisenatida activa las siguientes respuestas fisiológicas del individuo:

- Aumenta la secreción de insulina por las células β
- Enlentece el vaciamiento gástrico
- Suprime la secreción de glucagón por las células α

Lixisenatida estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa. En paralelo, se suprime la secreción de glucagón. Lixisenatida también enlentece el vaciamiento gástrico reduciendo así la velocidad en la que la glucosa derivada de la comida se absorbe y aparece en la circulación. Se ha mostrado que lixisenatida conserva la función de las células beta y evita la muerte celular (apoptosis) en las células humanas aisladas de los islotes pancreáticos.

Farmacodinamia

La combinación de insulina glargina y lixisenatida no tiene impacto en la farmacodinamia de insulina glargina. El impacto de la combinación de insulina glargina y lixisenatida en la farmacodinamia de lixisenatida no se ha estudiado en los estudios de fase 1.

Consistente con un perfil concentración/tiempo relativamente constante de insulina glargina durante 24 horas sin pico pronunciado cuando se administra sola, la tasa de utilización de glucosa

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE

y el perfil de tiempo fueron similares, sin pico pronunciado, cuando se administró en la combinación de insulina glargina y lixisenatida.

El curso de tiempo de la acción de insulinas, incluido SOLQUA, puede variar inter e intraindividuo.

Insulina glargina

En los estudios clínicos con insulina glargina (100 unidades/ml) el efecto hipoglicemiante en base molar (es decir, cuando se administra a las mismas dosis) de insulina glargina intravenosa es aproximadamente el mismo que para la insulina humana.

Lixisenatida

En un estudio controlado con placebo de 28 días en pacientes con diabetes tipo 2 que evaluó los efectos de las dosis con una o dos aplicaciones diarias de 5 a 20 µg de lixisenatida en la glucosa en sangre inducida por un desayuno de prueba estandarizado, 10 y 20 µg una o dos aplicaciones diarias de lixisenatida mejoraron el control glicémico a través de los efectos de disminución de las concentraciones de glucosa tanto postprandiales como en ayunas en pacientes con diabetes tipo 2. Lixisenatida administrada en este estudio en la mañana a una dosis de 20 µg una aplicación diaria, mantuvo disminuciones estadísticamente significativas en la glucosa en sangre posprandial después del desayuno, comida y cena.

Estudios clínicos

Resumen de los estudios clínicos

La seguridad y la eficacia de SOLQUA en el control glicémico se evaluaron en dos estudios clínicos aleatorizados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

- Adición a los hipoglicemiantes orales (OAD) (sin tratamiento previo con insulina)
- Cambio desde insulina basal

En cada uno de los ensayos controlados con activo, el tratamiento con SOLQUA produjo mejoría clínica y estadísticamente significativa en la hemoglobina A1c (HbA1c).

El alcance de niveles más bajos de HbA1c y el logro de una reducción mayor en la HbA1c no aumentó las tasas de hipoglicemia con el tratamiento de combinación contra la insulina glargina sola (vea la sección 11).

En el estudio clínico de adición a metformina, la dosis de inicio fue de 10 unidades. En el estudio clínico de cambio desde insulina basal, la dosis de inicio fue de 20 o 30 unidades dependiendo de la dosis previa de insulina. En ambos estudios, la dosis fue titulada una vez a la semana con base en la mediana de los valores plasmáticos de glucosa en ayunas automedidos de los tres días previos, en conformidad con la tabla 4 siguiente.

Tabla 4 - Algoritmo del ajuste de dosis de SOLQUA

Automedida de glucosa en plasma en ayunas (mg/dl) {mmol/l}	Cambio de dosis (unidades/día)
> 140 {> 7,77}	+ 4
> 100 y ≤ 140 {> 5,55 y ≤ 7,77}	+ 2
80 a 100 {4,44 a 5,55}	Sin cambio
< 80 {< 4,44}	- 2

- Estudio clínico en pacientes con diabetes tipo 2 no controlada con tratamiento OAD

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE

Adición a los hipoglicemiantes orales (OAD) (sin tratamiento previo con insulina)

Un total de 1170 pacientes con diabetes tipo 2 fueron aleatorizados en un estudio abierto, de 30 semanas, controlado con activo para evaluar la eficacia y seguridad de SOLQUA en comparación con los componentes individuales, insulina glargina (100 unidades/ml) y lixisenatida. Los pacientes con diabetes tipo 2, tratados con metformina sola o con el tratamiento de metformina y un segundo OAD que podía ser una sulfonilurea o una glinida, o un inhibidor del cotransportador de sodio - glucosa tipo 2 (SGLT-2) o un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), y que no estaban adecuadamente controlados con este tratamiento (rango de HbA1c del 7.5 % al 10 % para los pacientes previamente tratados con metformina sola y entre el 7,0 % y el 9 % para los pacientes previamente tratados con metformina y un segundo tratamiento hipoglicemiantes oral) ingresaron a un período de adaptación durante 4 semanas. Durante esta fase de adaptación, se optimizó el tratamiento de metformina y se suspendió cualquier otro OAD. Al final del período de adaptación, los pacientes que continuaron inadecuadamente controlados (HbA1c entre el 7 % y el 10 %) fueron aleatorizados a SOLQUA, insulina glargina o lixisenatida. En total el 58 % de los pacientes en la selección recibieron un segundo OAD.

La población con diabetes tipo 2 tuvo las siguientes características: la edad promedio fue de 58,4 años, el 50,6 % eran hombres, 90,1 % eran caucásicos, 6,7 % eran negros o afroamericanos y el 19,1 % eran hispanos. El índice de masa corporal (BMI, por la sigla en inglés) promedio al inicio fue de 31,7 kg/m². La duración promedio de la diabetes fue de aproximadamente 9 años. En la semana 30, SOLQUA proporcionó mejoría estadísticamente significativa en la HbA1c (valor de $p < 0.0001$) en comparación con los componentes individuales. En un análisis previamente especificado de este parámetro de valoración primario, las diferencias observadas fueron consistentes respecto a la HbA1c inicial ($< 8 \%$ o $\geq 8 \%$) o al uso inicial de OAD (metformina sola o metformina más un segundo OAD).

Vea la tabla 5 y la figura 2 para los demás parámetros de valoración en el estudio.

Tabla 5: Resultados a las 30 semanas - estudio clínico de adición a metformina (población de intención de tratamiento modificada [mITT])

	SOLQUA	Insulina glargina	Lixisenatida
Cantidad de pacientes (mITT)	468	466	233
HbA1c (%) ³¹			
Inicio (promedio; posterior a la fase de adaptación)	8,1	8,1	8,1
Fin del estudio (promedio)	6,5	6,8	7,3
Cambio LS desde el inicio (promedio)	-1,6	-1,3	-0,9
Diferencia contra insulina glargina [intervalo de confianza del 95 %] (valor de p)		-0,3 [-0,4, -0,2] ($< 0,0001$)	
Diferencia contra lixisenatida [intervalo de confianza del 95 %] (valor de p) ³²			-0,8 [-0,9, -0,7] ($< 0,0001$)
Cantidad de pacientes (%) que alcanzó HbA1c $< 7 \%$ en la semana 30	345 (74 %)	277 (59 %)	77 (33 %)
Glucosa en plasma en ayunas (mg/dL) {mmol/L}			
Inicio (promedio)	178,0 {9,88}	175,7 {9,75}	176.4 {9,79}
Fin del estudio (promedio)	113,9 {6,32}	117.6 {6,53}	148.9 {8,27}

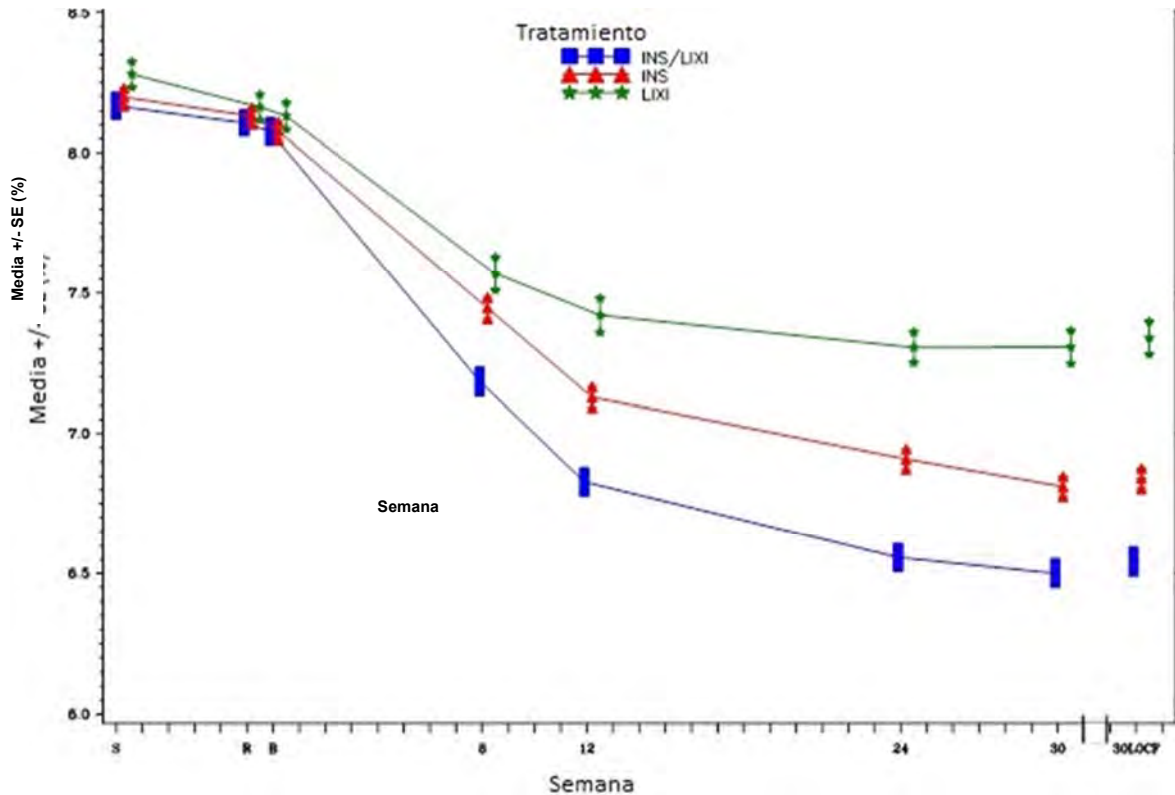
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOLIQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE**

Cambio desde el inicio en LS (promedio)	-62,4 {-3,46}	-59,0 {-3,27}	-27,0 {-1,50}
Diferencia LS contra glargina (promedio) [CI del 95 %]		-3,5 [-7,6 a 0,7]	
(valor de p)		{-0,19 [-0,420 a 0,038]} (0,1017)	
Diferencia LS contra lixisenatida (promedio) [CI del 95 %] (valor de p)			-35,4 [-40,5 a -30,3] {-1,96 [-2,246 a -1,682]} ($< 0,0001$)
PPG de 2 horas (mg/dL) {mmol/L} [variación de glucosa de 2 h* (mg/dL) {mmol/L}]			
Cambio LS desde el inicio hasta la semana 30 (promedio)	-102,4 {-5,68} [-44,9 {-2,31}]	-59,6 {-3,31} [-3,9 {-0,18}]	-82,62 {-4,58} [-60,6 {-3,23}]
Peso corporal promedio (kg)			
Inicial (promedio)	89,4	89,8	90,8
Cambio LS desde el inicio (promedio)	-0,3	1,1	-2,3
Comparación contra insulina glargina [intervalo de confianza del 95 %] (valor de p)		-1,4 [-1,9 a -0,9] ($< 0,0001$)	
Comparación contra lixisenatida [intervalo de confianza del 95 %]			2,01 [1,4 a 2,6]
Cantidad (%) de pacientes que alcanzaron HbA1c $< 7,0$ % sin aumento del peso corporal en la semana 30	202 (43,2 %)	117 (25,1 %)	65 (27,9 %)
Diferencia en la proporción contra insulina glargina [intervalo de confianza del 95 %] (valor de p)		18,1 [12,2 a 24,0] ($< 0,0001$)	
Diferencia en la proporción contra lixisenatida [intervalo de confianza del 95 %]			15,2 [8,1 a 22,4]
Dosis diaria de insulina glargina			
Dosis de insulina LS en la semana 30 (promedio)	39,8	40,5	NA

* PPG de 2 h menos el valor de la glucosa antes de la comida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE

Figura 2: HbA1c (%) promedio al inicio de la selección, punto de aleatorización en cada punto de tiempo (pacientes que completaron) y en la semana 30 (última observación realizada - LOCF*) - población de intención de tratamiento modificada (mITT).



* LOCF = última observación realizada.

Los pacientes en el grupo de SOLQUA reportaron una disminución estadísticamente significativa mayor en el punto 7 promedio del perfil de SMPG desde el inicio hasta la semana 30 (-60,36 mg/dl {3,35 mmol/l}) en comparación con los pacientes en el grupo de insulina glargina (-47,87 mg/dl {-2,66 mmol/l}); diferencia 12,49 mg/dl {-0,69 mmol/l}) y pacientes en el grupo de lixisenatida (-35,11 mg/dl; diferencia 25,24 mg/dl) {-1,95 mmol/l; diferencia - 1,40 mmol/l}) ($p < 0,0001$ para ambas comparaciones). En todos los puntos de tiempo, los valores promedio de la glucosa en plasma de 30 semanas fueron más bajos en el grupo de SOLQUA que tanto en el grupo de insulina glargina como en el grupo de lixisenatida, con la única excepción del valor previo al desayuno que fue similar entre el grupo de SOLQUA y el grupo de glargina insulina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE

- Estudios clínicos en pacientes con diabetes tipo 2 no controlada con insulina basal

Cambio desde insulina basal

Un total de 736 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, de 30 semanas, controlado con activo, abierto, de 2 brazos de tratamiento, de grupo paralelo, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de SOLQUA en comparación con insulina glargina (100 unidades/ml).

Los pacientes seleccionados que tenían diabetes tipo 2 fueron tratados con insulina basal durante al menos 6 meses, recibiendo una dosis diaria fija de entre 15 y 40 unidades sola o combinada con 1 o 2 OAD (metformina o alguna sulfonilurea o glinida, o con un inhibidor de SGLT-2 o un inhibidor de DPP-4), tuvieron una HbA1c entre 7,5 % y 10 %, y una FPG \leq 180 mg/dL {9,99 mmol/l} o 200 mg/dl {11.1 mmol/l} dependiendo de su tratamiento hipoglicemiante previo.

Después de la selección, los pacientes elegibles (n = 1018) ingresaron a la fase de adaptación de 6 semanas en la que los pacientes continuaron con, o fueron cambiados a insulina glargina, en caso de que tomaran otra insulina basal, y se les tituló o estabilizó su dosis de insulina mientras continuaban con metformina (si la tomaban anteriormente). Se suspendió cualquier otro OAD. Al final del período de adaptación, los pacientes con HbA1c entre el 7 % y el 10 %, FPG \leq 140 mg/dl {7,77 mmol/l} y dosis diaria de insulina glargina de 20 a 50 unidades, fueron aleatorizados a SOLQUA (n = 367) o a insulina glargina (n = 369).

Esta población con diabetes tipo 2 tenía las siguientes características: la edad promedio fue de 60 años, 46,7 % eran varones, 91,7 % eran caucásicos, 5,2 % eran negros o afroamericanos y 17,9 % eran hispanos. El índice de masa corporal (IMC) promedio al inicio fue de aproximadamente 31 kg/m².

La duración promedio de la diabetes fue de aproximadamente 12 años.

En la semana 30, SOLQUA brindó mejoría estadísticamente significativa en la HbA1c (valor de p < 0,0001) en comparación con insulina glargina.

Vea la tabla 6 y la figura 3 para los demás parámetros de valoración en el estudio.

Tabla 6: Resultados a las 30 semanas - estudio de diabetes tipo 2 no controlada en población mITT con insulina basal.

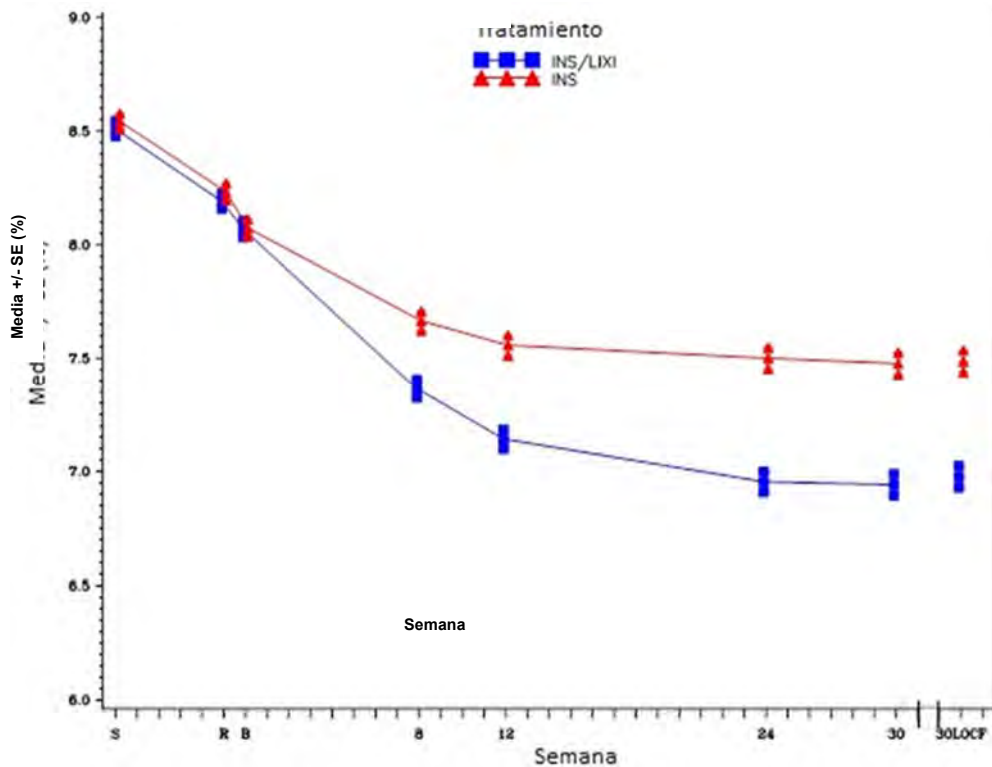
	SOLQUA	Insulina glargina
Cantidad de pacientes (mITT)	366	365
HbA1c (%)		
En la selección (promedio)	8,5	8,5
Inicio (promedio; posterior a la fase de adaptación)	8,1	8,1
Fin tratamiento (promedio)	6,9	7,5
Cambio LS desde el inicio (promedio)	-1.1	-0,6
Diferencia contra insulina glargina [intervalo de confianza del 95 %] (valor p)		-0,5 [-0,6, -0,4] ($< 0,0001$)
Pacientes [n (%)] que alcanzaron HbA1c < 7 % en la semana 30	201 (54,9 %)	108 (29,6 %)
Glucosa en plasma en ayunas (mg/dL) {mmol/L}		
Inicio (promedio)	132,0 {7,33}	132,0 {7,32}
Fin del estudio (promedio)	122,1 {6,78}	120,5 {6,69}
Cambio desde el inicio en LS (promedio)	-6,3 {-0,35}	-8,3 {-0,47}
PPG de 2 horas (mg/dL) {mmol/L} [variación de glucosa de 2 h* (mg/dL) {mmol/L}]		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE

Cambio LS desde el inicio hasta la semana 30 (promedio)	-85,1 {-4,72} [-70,2 {-3,90}]	-25,1 {-1,39} [-8,4 {-0,47}]
Peso corporal promedio (kg)		
Inicial (promedio)	87,8	87,1
Cambio LS desde el inicio (promedio)	-0,7	0,7
Comparación contra insulina glargina [intervalo de confianza del 95 %] (valor de p)	-1,4 [-1,8 a -0,9] ($< 0,0001$)	
Cantidad (%) de pacientes que alcanzaron HbA1c < 7.0 % sin aumento del peso corporal en la semana 30	125 (34,2 %)	49 (13,4 %)
Diferencia proporcional contra insulina glargina [intervalo de confianza del 95 %] (valor de p)	20.8 [15,0 a 26,7] ($< 0,0001$)	
Dosis diaria de insulina glargina		
Inicial (promedio)	35,0	35,2
Punto final (promedio)	46,7	46,7
Dosis de insulina LS en la semana 30 (promedio)	10,6	10,9

* PPG de 2 h menos el valor de la glucosa antes de la comida.

Figura 3 - HbA1c (%) promedio al inicio de la selección, en la aleatorización, en cada punto de tiempo (pacientes que completaron) y en la semana 30 (LOCF*) - población de mITT



* LOCF = última observación realizada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE

- Estudios de resultado cardiovascular

La seguridad cardiovascular de insulina glargina y lixisenatida se ha establecido en los ensayos clínicos ORIGIN y ELIXA, respectivamente. No se ha conducido ensayo clínico cardiovascular con SOLIQUA.

Insulina glargina

El ensayo de reducción de resultados con intervención inicial con glargina (es decir, ORIGIN, por su sigla en inglés) fue un estudio abierto, aleatorizado, de 12537 pacientes que comparó LANTUS® con la atención de referencia al momento de la primera incidencia de algún evento adverso cardiovascular mayor (MACE). MACE se define como el compuesto de muerte CV, infarto del miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal. La incidencia de MACE fue similar entre LANTUS y la atención de referencia en ORIGIN [proporción de riesgo (CI del 95 %) para MACE: 1,02 (0,94; 1,11)].

En el ensayo ORIGIN, la incidencia global de cáncer (todos los tipos combinados) [proporción de riesgo (CI del 95 %): 0,99 (0,88; 1,11)] o de defunción por cáncer [proporción de riesgo (CI del 95 %): 0,94 (0,77; 1,15)] también fue similar entre los grupos de tratamiento.

Lixisenatida

El estudio ELIXA fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multinacional que evaluó los resultados cardiovasculares (CV) durante el tratamiento con lixisenatida en pacientes (n = 6068) con diabetes mellitus tipo 2 después de un síndrome coronario agudo reciente. El parámetro de valoración primario combinado de eficacia fue el tiempo hasta la primera incidencia de alguno de los siguientes eventos adjudicados positivamente por el comité de adjudicación de eventos cardiovasculares; defunción cardiovascular, infarto del miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, u hospitalización por angina inestable. Los parámetros de valoración CV secundarios incluyeron un compuesto del parámetro de valoración primario, u hospitalización por insuficiencia cardíaca o revascularización coronaria. El cambio en la proporción albúmina - creatinina (UACR) a las 108 semanas también fue un parámetro de valoración secundario previamente especificado.

La mediana de la duración del tratamiento fue de 22,4 meses en el grupo de lixisenatida y de 23,3 meses en el grupo de placebo, y la mediana de duración del seguimiento del estudio fue de 25,8 y de 24,7 meses; respectivamente. La HbA1c promedio (\pm SD) en los grupos de lixisenatida y de placebo fue de 7,72 (\pm 1,32) % y de 7,64 (\pm 1,28) % al inicio y de 7,46 (\pm 1,48) % a los 24 meses, respectivamente.

La incidencia del parámetro de valoración primario fue similar en los grupos de lixisenatida y de placebo; la proporción de riesgo (PR) para lixisenatida contra placebo fue de 1,017, con un intervalo de confianza (CI) del 95 % de 2 colas asociado de 0,886 a 1,168. También se observaron porcentajes similares para los parámetros de valoración secundarios, y para todos los componentes individuales de los parámetros de valoración combinados. Los porcentajes de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca fueron del 4,0 % y del 4,2 % en el grupo de lixisenatida y de placebo, respectivamente (PR [CI del 95 %] = 0,96 [0,75 a 1,23]).

Se observó un aumento más pequeño en la proporción albúmina - creatinina (UACR) desde el inicio hasta la semana 108 en lixisenatida en comparación con placebo: -10,04 % \pm 3,53 %; CI del 95 % = -16,95 % a -3,13 %.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE

Farmacocinética

La proporción de insulina glargina - lixisenatida no tiene impacto relevante en la farmacocinética (PK) de insulina glargina en SOLIQUA. En comparación con la administración de lixisenatida sola, la $C_{máx}$ es más baja mientras que el ABC es generalmente comparable cuando se administra como SOLIQUA. Las diferencias observadas en la farmacocinética (PK) de lixisenatida cuando se administra como SOLIQUA sola no se considera que sean clínicamente relevantes.

Absorción

Después de la administración subcutánea de las combinaciones de insulina glargina/lixisenatida a pacientes con diabetes tipo 1, insulina glargina no mostró pico pronunciado. La exposición a insulina glargina osciló entre el 86 % y el 101 % en comparación con la administración de insulina glargina sola.

Después de la administración subcutánea de las combinaciones de insulina glargina/lixisenatida a pacientes con diabetes tipo 1, la mediana de la $t_{máx}$ de lixisenatida fue en el rango de 2,5 a 3,0 horas. Hubo una pequeña disminución en la $C_{máx}$ de lixisenatida del 22 % al 34 % en comparación con la administración simultánea aparte de insulina glargina y lixisenatida, que probablemente no sea clínicamente significativa.

No hay diferencias clínicamente relevantes en la tasa de absorción cuando lixisenatida se administra por vía subcutánea en el abdomen, muslo o brazo.

Distribución

Lixisenatida tiene un nivel moderado de unión a proteínas humanas (55 %). **El volumen aparente de distribución de lixisenatida después de la administración subcutánea de las combinaciones de insulina glargina/lixisenatida (V_d/F) es aproximadamente 100 L. El volumen aparente de distribución de insulina glargina después de la administración subcutánea de las combinaciones de insulina glargina/lixisenatida (V_{eq}/F) es aproximadamente 1700 L.**

Metabolismo y Eliminación

Insulina glargina

Un estudio del metabolismo en humanos que recibieron insulina glargina sola indica que la insulina glargina se metaboliza parcialmente en el término carboxilo de la cadena B en el depósito subcutáneo para formar dos metabolitos activos con actividad in vitro similar a la de insulina humana, M1 (21A-Gli-insulina) y M2 (21A-Gli-des-30B-Thr-insulina). El medicamento sin cambio y estos productos de degradación también están presentes en la circulación.

Lixisenatida

Como un péptido, lixisenatida se elimina a través de la filtración glomerular, seguida por la reabsorción tubular y posterior degradación metabólica, que resulta en péptidos más pequeños y aminoácidos, que se vuelven a introducir en el metabolismo de la proteína. **Tras la administración de varias dosis en pacientes con diabetes tipo 2, la semivida terminal media fue aproximadamente de 3 horas, y el aclaramiento medio aparente (Cl/F) de aproximadamente 35 l/h**

Poblaciones Especiales

- Edad, etnia y género

Insulina glargina

El efecto de la edad, etnia y género en la farmacocinética de insulina glargina no se ha evaluado. En los ensayos clínicos controlados en adultos con insulina glargina (100 unidades/ml), los análisis de subgrupo con base en la edad, etnia, y género no afectaron las diferencias en la seguridad y eficacia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE

Lixisenatida

Con base en el análisis de población de farmacocinética (PK), la edad, peso corporal, género y etnia no tiene un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de lixisenatida.

- Obesidad

No se ha evaluado el efecto del índice de masa corporal (BMI) en la farmacocinética de SOLIQUA.

- Daño renal

Un estudio de dosis única, abierto, evaluó la farmacocinética de lixisenatida 5 µg en pacientes con grados variables de daño renal (clasificados usando la fórmula de Cockcroft-Gault para la depuración de creatinina (CLcr) en comparación con sujetos sanos.

No hubo diferencias relevantes en la C_{máx} y ABC promedio de lixisenatida entre los pacientes con función renal normal y los pacientes con daño leve de la función renal (CLcr 60 a 90 mL/min). En pacientes con daño renal moderado (CLcr 30 a 60 mL/min) el ABC se incrementó en aproximadamente 51 % y en pacientes con daño renal grave (CLcr 15 a 30 mL/min) el ABC también aumentó en aproximadamente el 87 %.

- Daño hepático

Lixisenatida

Como lixisenatida se depura principalmente mediante el riñón, no se ha realizado estudio de farmacocinética en pacientes con daño hepático agudo o crónico. No se espera que la disfunción hepática afecte la farmacocinética de lixisenatida.

Datos de seguridad preclínica

No se han conducido estudios en animales con la combinación de insulina glargina y lixisenatida para evaluar la carcinogénesis, mutagénesis o el deterioro de la fertilidad.

Insulina glargina

Los datos preclínicos de insulina glargina no revelan peligro especial para humanos con base en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico, y toxicidad reproductiva.

Lixisenatida

En los estudios de carcinogénesis subcutánea de 2 años, se observaron tumores de células \mp **C** de tiroides no letales en ratas y ratones y se considera que pueden ser provocados por un mecanismo mediado por el receptor no genotóxico de GLP-1 al que los roedores son particularmente sensibles. Se observó hiperplasia de las células C y adenoma en todas las dosis en ratas y no se pudo definir un nivel sin efecto adverso observado (NOAEL). En ratones, estos efectos ocurrieron en una proporción de exposición por arriba de 9,3 veces cuando se compara con la exposición humana a la dosis terapéutica. No se observó carcinoma de células C en ratones y no ocurrió carcinoma de células C en ratas con una proporción de exposición relativa a la exposición a una dosis terapéutica humana de aproximadamente 900 veces. Los estudios en animales no indicaron efectos nocivos directos respecto a la fertilidad de machos y hembras en ratas. Se observaron lesiones reversibles testiculares y del epidídimo en perros tratados con lixisenatida. No se observó efecto relacionado a espermatogénesis en machos sanos. En los estudios de desarrollo embrionario, se observaron malformaciones, retardo en el crecimiento, retardo en la osificación y efectos esqueléticos en ratas a todas las dosis (proporción de 5 veces la exposición en comparación con la exposición humana) y en conejos con dosis elevadas (proporción de 32 veces la exposición en comparación con la exposición humana) de lixisenatida. En ambas especies, hubo una toxicidad materna ligera que consistió del consumo bajo de alimentos y que redujo el peso corporal. El crecimiento neonatal se redujo en ratas machos expuestas a dosis de lixisenatida durante la gestación y la lactancia, observándose un ligero aumento en la mortalidad de las crías.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE

SOBREDOSIFICACIÓN

Signos y síntomas

Hay datos clínicos limitados disponibles respecto a la sobredosis de SOLQUA.

Se pueden desarrollar hipoglicemia y reacciones adversas gastrointestinales si un paciente recibe más SOLQUA del requerido.

Insulina glargina

Un exceso de insulina, relativo a la ingesta de alimentos, gasto de energía o ambos, puede producir hipoglicemia grave y en algunos casos prolongada y de riesgo para la vida.

Lixisenatida

Durante los estudios clínicos, se administraron dosis de hasta 60 µg de lixisenatida a pacientes con diabetes tipo 2 en un estudio de 13 semanas. Fueron bien toleradas y sólo se observó un aumento en la incidencia de trastornos gastrointestinales.

Manejo de la sobredosis

Insulina glargina

Los episodios leves de hipoglicemia usualmente pueden ser tratados con carbohidratos orales. Pueden ser necesarios ajustes en la dosis del medicamento, régimen de comidas, o ejercicio.

Los episodios más graves que culminaron en coma, convulsiones, o deterioro neurológico pueden ser tratados con glucagón intramuscular o subcutáneo, o con glucosa intravenosa concentrada. Puede ser necesaria la ingesta sostenida de carbohidratos y la observación ya que la hipoglicemia pudiera recurrir después de la recuperación clínica aparente.

El tratamiento de apoyo adecuado se deberá iniciar según los signos y síntomas clínicos del paciente, y la dosis de SOLQUA se deberá reducir a la dosis prescrita.

PRESENTACIONES

SOLQUA 10-40: envase con x lapiceras/aplicadores prellenados descartables SoloStar con 3 mL.

SOLQUA 30-60: envase con x lapiceras/aplicadores prellenados descartables SoloStar con 3 mL.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Vida útil después del primer uso de la lapicera/aplicador: 14 días.

Lapiceras/aplicadores sin usar (no abiertas).

Conservar entre 2 °C y 8 °C.

No congelar ni colocar cerca del compartimento del congelador ni de un envase congelado.

Mantenga las lapiceras/aplicadores prellenados en su caja de cartón, para protegerlos de la luz.

Lapiceras/aplicadores en uso (abiertas)

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30 °C. No refrigerar. No congelar.

No guardar con la aguja puesta

Almacenar la lapicera/aplicador alejada del calor o luz directa. La tapa de la lapicera/aplicador se debe colocar nuevamente en la lapicera/aplicador después de cada inyección, para protegerla de la luz.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. **El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.**

PREPARACIÓN Y MANIPULACIÓN

Inspeccione SOLQUA antes de cada uso. SOLQUA sólo se debe utilizar si la solución es clara, incolora, sin partículas visibles. Dado que SOLQUA es una solución, no requiere de la resuspensión antes de su uso.

Antes del primer uso, la lapicera/aplicador se debe almacenar a temperatura ambiente por 1 a 2 horas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOLQUA 100/33 SOLUCIÓN INYECTABLE**

SOLQUA no se debe mezclar con ninguna otra insulina ni diluir. La mezcla o dilución puede cambiar su perfil de tiempo y acción, y la mezcla puede provocar la precipitación.

Se debe colocar una aguja nueva antes de cada uso. Las agujas no se deben reutilizar. El paciente deberá descartar la aguja después de cada inyección.

En el caso de agujas bloqueadas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en las Instrucciones para uso que acompañan el prospecto del envase.

Nunca se deben reutilizar las lapiceras/aplicadores vacías y se deben descartar de manera adecuada.

Para evitar la posible transmisión de enfermedades, cada lapicera/aplicador debe ser utilizada únicamente por un paciente.

La etiqueta siempre se debe verificar antes de cada inyección para evitar errores en la medicación entre SOLQUA y otros productos medicinales hipoglicemiantes inyectables, incluidas las 2 lapiceras/aplicadores diferentes de SOLQUA.

Antes de usar SOLQUA, se deben leer cuidadosamente Instrucciones para uso, disponibles dentro del estuche.

Mayor información disponible en el Departamento Médico de Sanofi, Teléfono: 2 2366 7014