



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

DISPOSICIÓN N° 9100

BUENOS AIRES, 11 AGO 2016

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-741-14-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 (T.O. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto TOUJEO/ INSULINA GLARGINA, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 3397/12.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofarmacos de esta Administración



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

DISPOSICIÓN N° 9100

Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto TOUJEO para la indicación solicitada.

Que asimismo, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos enumera las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá cumplir con el plan de gestión de riesgo presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) mediante expediente N° 1-47-13065-15-8 a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) cumplir con la actualización del PGR cada vez que sea necesario y evidenciar todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto en la correspondiente modificación del prospecto, 5) deberá proporcionarse a todos los profesionales sanitarios que vayan a utilizar el medicamento material educativo en el que se explique cómo utilizar el medicamento en forma segura para reducir el riesgo de errores de medicación.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su

DISPOSICIÓN N° 9100



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

adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución, y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunos de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA's) incluidos en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcrita, corresponde incluir al producto TOUJEO/ INSULINA GLARGINA dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcritos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

DISPOSICIÓN N° 9100



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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgos correspondientes.

Que la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del INAME han tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y Decreto 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º: Autorízase a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial TOUJEO y nombre genérico INSULINA GLARGINA, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2 será importada a la República



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

DISPOSICIÓN N° 9100

Argentina por SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º: Autorízanse los textos de los rótulos, prospectos e información para pacientes que obran a fojas 1092. 1132 y 1172 para rótulos primarios, 1093 a 1094, 1133 a 1134 y 1173 a 1174 para rótulos secundarios, desglosándose las fojas 1092 y 1093 a 1094; fojas 1115 a 1130, 1155 a 1170 y 1195 a 1210 para prospectos, desglosándose las fojas 1115 a 1130; fojas 1096 a 1113, 1136 a 1153 y 1176 a 1193 para información para pacientes, desglosándose las fojas 1096 a 1113.

ARTÍCULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º: Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondiente.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

DISPOSICIÓN N° 9100



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

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTICULO 8º: Hácese saber a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. que deberá cumplir con la actualización del PGR cada vez que sea necesario y que deberá evidenciar todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTICULO 9º: Hácese saber a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. que deberá proporcionar material educativo a todos los profesionales sanitarios en el que se explique cómo utilizar el medicamento en forma segura para reducir el riesgo de errores de medicación.

ARTÍCULO 10º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 11º: Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia de la presente disposición y de los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese a la



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

DISPOSICIÓN N° 9100

Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-741-14-6

DISPOSICIÓN N°

9100

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



11 AGO. 2016
9100



Proyecto de texto para RÓTULO PRIMARIO (etiqueta)

TOUJEO®
INSULINA GLARGINA 300 U/ml
Solución inyectable – vía subcutánea


Cont. Neto: 1,5 ml


Conservar entre +2°C y +8°C. No congelar

AR:
CL:
UY:

Elaborado en: sanofi Aventis, Frankfurt
Alemania.

Lote:
Vence:


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


sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica I. Agullar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Buenos Aires

CV



9100



Proyecto de texto para RÓTULO SECUNDARIO (estuche)

TOUJEO®
INSULINA GLARGINA 300 U/ml
Solución inyectable – vía subcutánea

FÓRMULA

Cada ml de solución inyectable contiene 300 unidades de insulina glargina (equivalentes a 10,91 mg).

Excipientes: clorhidrato de zinc, m-cresol, glicerol, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

Contenido: 1 lapicera/aplicador prellenado descartable con 1,5 ml

Debe ser administrado únicamente por vía subcutánea.

No debe ser administrado si la solución no es clara, se ve turbia, coloreada o contiene partículas.

Antes del primer uso: Mantenga las lapiceras/aplicadores nuevos en la heladera, entre 2 y 8 °C. No los congele.

Luego del primer uso: Mantenga su lapicera/aplicador a no más de 30 °C por un máximo de 4 semanas. Nunca coloque nuevamente su lapicera/aplicador en la heladera. Nunca almacene su lapicera/aplicador con la aguja puesta. Guarde su lapicera/aplicador con la tapa puesta.

Prospecto de información para el paciente: se adjunta.

Lote:

Elab:

Vence:

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: sanofi aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main – Alemania.

sanofi-aventis Argentina S.A.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° _____

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica.

Importado por:

sanofi-aventis de Chile S.A.

Av. Presidente Riesco 5435, Of. 1802, Las Condes, Santiago – Chile.

Distribuido por: Kuehne+Nagel Ltda., Carlos Fernandez 290, San Joaquín, Santiago. Reg. I.S.P. N° _____

Venta bajo receta simple

Mayor información disponible en www.ispch.cl

Representante exclusivo en Paraguay:

sanofi-aventis Paraguay S.A.

Av. Costanera y Calle 3, Parque Barrail, Asunción, Paraguay.

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.

Registro Sanitario N°: _____

Director Técnico: Q.F. Jefferson L. Garbin. Registro Profesional N°: 4.372.

VENTA BAJO RECETA.

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

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



9100

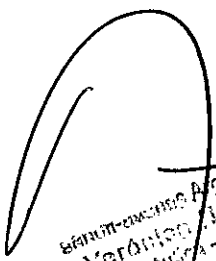


Importado de sanofi-aventis Argentina S.A.
Distribuido en Paraguay por: Distribuidora La Policlínica S.A.
Bolivia: Reg. San.:

Representante e Importador en Uruguay
sanofi-aventis Uruguay S.A.
Edificio Corporate El Plata – F. García Cortinas 2357, Piso 7 - Montevideo.
Reg. M.S.P. N° _____ - Ley 15.443.
VENTA BAJO RECETA PROFESIONAL
Dirección Técnica: Dra. Q.F. Graciela Chain.
Información sobre el producto: ver prospecto.

cer


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


sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica J. Aquilino
Farmacéutica - M.N. 11.956
Especialista Farmacéutica



9100



PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE

TOUJEO®
INSULINA GLARGINA 300 U/ml
Solución para inyección – vía subcutánea

VENTA BAJO RECETA
INDUSTRIA ALEMANA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico y/o farmacéutico.

Utilice siempre TOUJEO® como su médico le ha indicado.

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

CONSULTE CON SU MÉDICO O FARMACÉUTICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido del prospecto

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

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

TOUJEO® 300 U/ml es una solución para inyección que contiene insulina glargina. La insulina glargina es una insulina modificada, muy similar a la insulina humana.

TOUJEO® 300 unidades/ml contiene 3 veces más de insulina en 1 ml que la insulina estándar (100 unidades/ml).

TOUJEO® 300 U/ml es utilizada para el tratamiento de la diabetes mellitus en adultos. La diabetes mellitus es una enfermedad donde su cuerpo no produce la suficiente insulina para controlar el nivel de azúcar en sangre. La insulina glargina tiene una acción prolongada y constante en la reducción de azúcar en sangre. Se utiliza una dosis diaria. Cuando sea necesario, usted puede cambiar el horario de su inyección, debido a que TOUJEO® 300U/ml tiene un efecto prolongado en la reducción de azúcar en sangre (léase "¿Cómo debo utilizar TOUJEO®? / Flexibilidad del horario de administración").

2. Antes de usar TOUJEO®

No use TOUJEO® si:

- si usted es alérgico (hipersensible) a insulina glargina o a algunos de sus componentes (léase "Información Adicional / Composición de TOUJEO®")

Tenga especial cuidado con TOUJEO®

Hable con su médico antes de usar TOUJEO® 300U/ml.

Siga estrictamente las instrucciones sobre posología, monitoreo (test en sangre y orina), dieta y actividad física (trabajo físico y ejercicio), técnica de inyección como discutió con su médico.

Tenga especialmente en cuenta lo siguiente:

- Si su azúcar en sangre es demasiado baja (hipoglucemia), siga la guía para hipoglucemia (ver cuadro al final de este folleto)
- Si usted cambia de otro tipo, marca o elaborador de insulina, la dosis de insulina puede necesitar ser cambiada. Hable con su médico.
- Pioglitazona se utiliza junto con insulina. Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga duración y enfermedad cardíaca o paro cardíaco previo quienes fueron tratados con pioglitazona e insulina experimentaron desarrollo de insuficiencia cardíaca. Informe a su

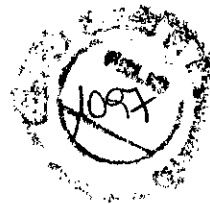
Ultima revisión: CDS V1_TOUJEO®_PIP_sav001/Oct15 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

sanofi-aventis Argentina S.A.

Concepción A. M. Canton

A. Poderada

Verónica W. Aguilar
Diciembre 2015 N° 11.956
Dirección Técnica



médico tan pronto como sea posible si usted experimenta signos de falla cardíaca, tales como falta de aire inusual, aumento rápido de peso o hinchazón localizada (edema).

- Asegúrese de usar la insulina correcta. Siempre debe chequear la etiqueta antes de cada inyección para evitar confusiones entre TOUJEO® 300U/ml y otras insulinas.
- Las agujas no deben ser reutilizadas. Antes de cada inyección, debe colocar una aguja estéril. La reutilización de las agujas, incrementa el riesgo de bloqueo de la aguja que puede causar subdosificación o sobredosificación. El uso de una aguja estéril para cada inyección, también minimiza el riesgo de contaminación e infección. Si la aguja está bloqueada, siga las instrucciones descriptas en el Punto 3 de las "Instrucciones de uso" incluidas en este folleto
- Nunca utilice una jeringa para extraer TOUJEO® 300U/ml de su lapicera/aplicador. Esto es para evitar errores de dosificación y potencial sobredosis (hipoglucemia muy seria).

Si usted tiene problemas de visión, por favor vea "3. ¿Cómo debo utilizar TOUJEO®?"

¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir TOUJEO® ?

Enfermedades y lesiones

En las siguientes situaciones, el manejo de su diabetes puede requerir mayor cuidado (por ejemplo, ajuste de dosis de insulina, test en sangre y orina):

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

En la mayoría de los casos usted necesitará un médico. Asegúrese de contactar tempranamente a un médico.

Si usted tiene diabetes tipo 1 (diabetes mellitus insulino dependiente), no deje su insulina y continúe tomando suficientes carbohidratos. Dígale siempre a las personas que cuidan de usted o lo tratan, que usted requiere insulina.

Viajes

Antes de viajar consulte a su médico Puede necesitar hablar sobre:

- La disponibilidad de la insulina en el país que está visitando
- Suministros de insulina, agujas, etc.
- Almacenamiento correcto de la insulina durante el viaje
- Horario de las comidas y la administración de insulina durante el viaje
- Los posible efectos a cambio a diferentes zonas horarias
- Posibles nuevos riesgos para su salud en los países que visitará
- Lo que debe hacer en situaciones de emergencia cuando se sienta mal o enfermo

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños o adolescentes, ya que no hay experiencia con TOUJEO® 300 U/ml en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Uso de otros medicamentos

Algunos medicamentos causan cambios en los niveles de azúcar en sangre (descenso, aumento o ambos dependiendo de la situación). En cada caso, puede ser necesario ajustar su dosis de insulina para evitar que los niveles de azúcar en sangre sean demasiado bajos o demasiado altos.

Tenga cuidado cuando empieza o deja de tomar otro medicamento.

Dígale a su médico si usted está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento. Antes de tomar un medicamento pregunte a su médico si esto podría afectar su nivel de azúcar en sangre, y si es así, qué debe hacer.

Medicamentos que pueden causar descenso de su nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia), incluyendo:

- Todos los medicamentos para tratar la diabetes
- Inhibidores de la Enzima convertidora de angiotensina (IECA), (utilizados para tratar ciertas afecciones cardíacas o presión sanguínea elevada)
- Disopiramida (utilizada para tratar ciertas afecciones cardíacas)
- Fluoxetina (utilizada para tratar la depresión)
- Fibratos (utilizados para disminuir los niveles elevados de lípidos en la sangre)
- Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), (utilizados para el tratamiento de la depresión)
- Pentoxifilina, propoxifeno, salicilatos (como la aspirina, utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre)

CM



- Antibióticos sulfonamidas
- Pentamidina (para algunas infecciones causadas por parásitos). Esto puede causar niveles demasiado bajos de azúcar en sangre que a veces va seguido de niveles muy altos de azúcar en sangre.

Medicamentos que pueden causar aumento de su nivel de azúcar en sangre (hiperglucemia), incluyendo:

- Corticosteroides (como "cortisona" utilizada para tratar la inflamación)
- Danazol (medicamento que actúa sobre la ovulación)
- Diazóxido (utilizado en el tratamiento de la presión sanguínea elevada)
- Diuréticos (utilizados en el tratamiento de la presión sanguínea elevada o retención excesiva de líquido)
- Glucagón (hormona pancreática utilizada para tratar la hipoglucemia severa)
- Isoniazida (utilizada para el tratamiento de la tuberculosis)
- Estrógenos y progestágenos (como en la píldora anticonceptiva utilizada en el control de la natalidad)
- Derivados fenotiazínicos (utilizado en el tratamiento de desórdenes psiquiátricos)
- Somatropina (hormona de crecimiento)
- Medicamentos simpaticomiméticos (como epinefrina –adrenalina–, salbutamol, terbutalina utilizados en el tratamiento del asma)
- Hormonas tiroideas (utilizadas en el tratamiento de los desórdenes de la glándula tiroides)
- Medicamentos antipsicóticos atípicos (como clozapina, olanzapina)
- Inhibidores de la proteasa (para tratar HIV)

Su nivel de azúcar en sangre puede subir o bien bajar si usted toma:

- Betabloqueantes (utilizados para tratar la presión arterial elevada)
- Clonidina (utilizada para tratar la presión arterial elevada)
- Sales de litio (utilizada para tratar desórdenes psiquiátricos)

La pentamidina (utilizada para tratar algunas infecciones causadas por parásitos) puede causar hipoglucemia, que puede a veces ser seguida de hiperglucemia.

Los betabloqueantes como otros medicamentos simpaticolíticos (como clonidina, guanetidina, y reserpina) pueden debilitar o suprimir completamente los primeros síntomas de aviso que podrían ayudarle a reconocer una hipoglucemia.

Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga duración y enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular previo que fueron tratados con pioglitazona e insulina desarrollaron insuficiencia cardíaca. Informe a su médico lo antes posible si sufre signos de insuficiencia cardíaca, como dificultad para respirar inusual o aumento rápido de peso o hinchazón localizada (edema). Informe a su médico tan pronto como sea posible.

Si no está seguro si usted está tomando alguno de estos medicamentos pregunte a su médico o farmacéutico.

TOUJEO® 300 U/ml con alcohol

Sus niveles de azúcar en sangre pueden subir o bajar si usted toma alcohol. Debe comprobar su nivel de azúcar en sangre más de lo habitual.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de tomar o utilizar cualquier medicamento.

Informe a su médico si usted está planeando quedar embarazada, o si usted ya está embarazada.

Su dosis de insulina puede requerir cambios durante el embarazo o después del parto. Sea particularmente cuidadoso con el control de su diabetes, y la prevención de la hipoglucemia, es importante para la salud de su bebé.

Si usted está en período de lactancia consulte a su médico ya que puede requerir ajustes en la dosis de insulina y en la dieta.

Conducción y uso de máquinas

Su capacidad de concentración o de reacción puede verse reducida si usted:

- tiene hipoglucemia (bajo nivel de azúcar en sangre)
- tiene hiperglucemia (nivel elevado de azúcar en sangre)
- tiene problemas de visión

Esté atento a este posible problema, considerando todas las situaciones que pueden ser causa de riesgo para usted o las demás personas (como ser conducción de vehículos o utilización de

máquinas). Usted debe contactar a su médico para consultar sobre la conveniencia de conducir si:

- tiene frecuentes episodios de hipoglucemia
- los primeros síntomas de advertencia que ayudan a reconocer hipoglucemia se ven reducidos o ausentes.

Información importante sobre algunos componentes de TOUJEO® 300U/ml

Este producto medicinal contiene menos de 1mmol (23mg) de sodio por dosis, es decir que es esencialmente "libre de sodio".

3. ¿Cómo debo utilizar TOUJEO®?

Utilice siempre TOUJEO® como su médico le ha indicado.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Si tiene ceguera o tiene problemas de visión y no puede leer la dosis en el contador de dosis de la lapicera/aplicador, no use la lapicera/aplicador sin ayuda. Reciba ayuda de una persona con buena visión que esté entrenado para usar las lapiceras/aplicadores prellenados de insulina.

Aunque TOUJEO® contiene el mismo principio activo que insulina glargina 100 unidades/ml, estos medicamentos no son intercambiables. El paso de un tratamiento con insulina a otro requiere prescripción médica, supervisión médica y monitorización de la glucosa en sangre. Para más información consulte a su médico.

La lapicera/aplicador prellenado TOUJEO® puede proveer una dosis de 1-80 unidades en una inyección en pasos de 1 unidad. El contador de dosis de la lapicera/aplicador muestra el número de unidades de TOUJEO® a ser inyectadas. No haga ningún re-cálculo de dosis.

Basándose en su estilo de vida, los resultados de sus pruebas de azúcar (glucosa) en sangre y su uso previo de insulina, su médico deberá

- Determinar cuánto TOUJEO® por día necesitará y a qué hora.
- Indicarle cuándo chequear su nivel de azúcar en sangre, y si precisa o no realizar tests de orina.
- Indicarle cuándo puede necesitar inyectar una mayor o menor dosis de TOUJEO®.

TOUJEO® es una insulina de acción prolongada. Su médico puede indicarle su uso en combinación con una insulina de corta acción o con otras medicinas usadas para el tratamiento de altos niveles de azúcar en sangre.

Si utiliza más de una insulina compruebe siempre que utiliza la insulina correcta comprobando la etiqueta de la insulina antes de cada inyección. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Muchos factores pueden afectar su nivel de azúcar en sangre. Usted debe conocer estos factores a fin de estar capacitado para reaccionar correctamente a cambios en su nivel de azúcar en sangre y prevenir que sea muy alto o muy bajo. Vea el cuadro al final de este prospecto para más información.

Flexibilidad del tiempo de administración

- Utilice TOUJEO® una vez por día, preferentemente a la misma hora todos los días
- Si es necesario, TOUJEO® puede ser utilizado hasta 3 horas antes o después de su horario habitual de administración diaria.

Uso en pacientes ancianos (≥65 años de edad)

Si usted es anciano, consulte con su médico ya que podría precisar una dosis menor.

Si tiene problemas de riñón o de hígado

Si usted tiene problemas de hígado o riñón o si usted es anciano, consulte con su médico ya que podría precisar una dosis menor.

Modo de administración

TOUJEO® se inyecta bajo la piel (uso subcutáneo o SC). Inyecte TOUJEO® en la parte delantera de sus muslos, parte superior de los brazos o la parte delantera de la cintura (abdomen).

Cambie el sitio dentro del área de inyección cada día para reducir el riesgo de desarrollo de reducción o engrosamiento de la piel (ver "Posibles efectos adversos").

No use TOUJEO®

- NO inyecte TOUJEO® en una vena, ya que esto modificará su acción y podría causar hipoglucemia.
- En bombas de infusión de insulina

cv

Última revisión: 0009_V1_TOUJEO®_PIP_sav001/Oct15 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

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

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica A. Cantón
Farm. Cantón A.M. 11.555
Disposición Técnica



- Si la lapicera/aplicador está dañado o no está seguro que esté funcionando correctamente o no ha sido almacenada correctamente (ver ¿Cómo debo conservar y mantener TOUJEO®?).

Cómo manejar la lapicera/aplicador prellenado TOUJEO®

TOUJEO® es una lapicera/aplicador prellenado desechable que contiene insulina glargina.

Lea cuidadosamente las "Instrucciones de uso de la lapicera/aplicador prellenado TOUJEO®" incluidas en este prospecto. Usted debe usar la lapicera/aplicador tal como se describe en las Instrucciones de uso. Si no sigue todas estas instrucciones, usted puede utilizar demasiada o muy poca insulina.

- Nunca use una jeringa para retirar insulina de la lapicera/aplicador TOUJEO® ya que puede sufrir una sobredosis grave
- No re utilice las agujas. Siempre use una nueva aguja estéril para cada inyección. La re utilización de agujas incrementa el riesgo de agujas bloqueadas, lo cual puede causar una subdosificación o una sobredosificación. A su vez, utilizar siempre una nueva aguja estéril ayuda a prevenir contaminación e infección.
- Sólo use agujas que sean compatibles con la lapicera/aplicador TOUJEO® (ver "Instrucciones de Uso de la lapicera/aplicador prellenado TOUJEO®")
- Una prueba de seguridad debe ser realizada antes de cada inyección.
- Mire el cartucho antes de usar la lapicera/aplicador. No use la lapicera/aplicador TOUJEO® si nota partículas en él. Sólo utilice la lapicera/aplicador TOUJEO® si la solución es clara, incolora y similar al agua. No agite ni mezcle antes de usar.
- Para prevenir una posible transmisión de enfermedades, cada lapicera/aplicador debe ser usada por un solo paciente. No las debe compartir ni siquiera si se cambia la aguja.
- Asegúrese que la insulina no se contamine con alcohol u otros desinfectantes o sustancias.

Siempre utilice una nueva lapicera/aplicador si nota que su control de azúcar en sangre está empeorando inesperadamente. Si cree que puede tener un problema con la lapicera/aplicador TOUJEO®, consulte con su médico, farmacéutico o enfermera.

Las lapiceras/aplicadores vacías no deben ser rellenadas, y deben ser apropiadamente descartadas.

No use la lapicera/aplicador TOUJEO® si está dañada o no funciona correctamente, debe ser descartada y debe utilizarse una nueva lapicera/aplicador TOUJEO®.

Si utilizó más de la dosis prescrita

Si ha inyectado **demasiado** TOUJEO®, su nivel de azúcar en sangre puede volverse muy bajo (hipoglucemia). Chequee su azúcar en sangre frecuentemente. En general, para prevenir hipoglucemia usted debe ingerir más comida y monitorear su azúcar en sangre. Para información sobre el tratamiento de hipoglucemia, vea el cuadro al final de este prospecto.

Si se olvidó de utilizar TOUJEO®

- Si es necesario, TOUJEO® puede ser utilizado hasta 3 horas antes o después de su tiempo usual de administración diaria.
- Si **se ha olvidado una dosis** de TOUJEO® o si **no ha inyectado suficiente insulina**, su nivel de azúcar en sangre puede tornarse muy elevado (hiperglucemia). Compruebe sus niveles de azúcar en sangre frecuentemente y luego retome su próxima dosis única diaria regular. Para información sobre el tratamiento de hiperglucemia, vea el cuadro al final de este prospecto.
- No utilice una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si deja de utilizar TOUJEO®

Esto puede conducir a hiperglucemia severa (azúcar en sangre muy elevada) y cetoacidosis (formación de ácido en la sangre porque el cuerpo está descomponiendo grasa en vez de azúcar).

No deje de usar TOUJEO® sin consultar con un médico, que le indicará los pasos a seguir.

Si tiene alguna otra pregunta en cuanto al uso de este medicamento, consulte con su médico, farmacéutico o enfermera.

4. Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, este producto puede causar efectos adversos, aunque no todos los pacientes los presentan.

Efectos adversos serios

La hipoglucemia (baja azúcar en sangre) puede ser muy seria. La hipoglucemia es un efecto adverso muy comúnmente reportado (puede afectar más de 1 de cada 10 pacientes). Como en todas las

CV

sanofi-aventis Argentina S.A.
 Farmacéutica
 Directora Técnica

terapias con insulina, el efecto adverso más frecuente es la **hipoglucemia**. La **hipoglucemia (baja azúcar en sangre) significa que no hay suficiente azúcar en sangre**. Si su nivel de azúcar en sangre cae demasiado usted puede perder el conocimiento. La hipoglucemia seria puede causar daño cerebral y poner en riesgo su vida. Si presenta síntomas de baja glucosa en sangre, tome medidas para aumentar su nivel de azúcar en sangre **inmediatamente**.

Para más información sobre los efectos adversos de baja glucosa en sangre o alta glucosa en sangre, vea el cuadro al final de este prospecto.

Si experimenta los siguientes síntomas, consulte a su médico inmediatamente: Reacciones alérgicas severas a insulinas. Los síntomas asociados pueden incluir reacciones en la piel a gran escala (erupción cutánea y picazón por todo el cuerpo), hinchazón severa de la piel o membranas mucosas (angioedema), dificultad para respirar, baja de la presión arterial con rápido latido del corazón y sudoración. Estos pueden ser síntomas de **reacciones alérgicas severas a insulinas y pueden poner en riesgo su vida**.

Otros efectos adversos

Efectos adversos comunes (pueden afectar hasta 1 de 10 pacientes)

- Cambios en la piel en el sitio de inyección

Si se inyecta insulina muy seguido en el mismo sitio de la piel, el tejido adiposo debajo de la piel en ese sitio puede disminuir (lipoatrofia) o engrosarse (lipohipertrofia). El engrosamiento del tejido adiposo puede ocurrir en 1 a 2% de los pacientes mientras que la disminución puede ocurrir de modo poco común. La insulina que se inyecte en el sitio puede no funcionar correctamente. Los cambios en el sitio de inyección con cada inyección, pueden ayudar a prevenir estos cambios en la piel.

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

Entre el 2 y el 3% de los pacientes pueden experimentar reacciones en el sitio de inyección (tales como enrojecimiento, inusualmente fuerte dolor en la inyección, picazón, urticaria, hinchazón o inflamación). También pueden expandirse alrededor del sitio de inyección. La mayoría de las reacciones menores a la insulina se solucionan normalmente entre unos pocos días a pocas semanas.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de 1000 pacientes)

- Reacciones oculares

Un cambio pronunciado (mejoría o empeoramiento) en sus controles de azúcar en sangre puede alterar su visión temporariamente. Si tiene retinopatía proliferativa (una enfermedad de los ojos relacionada con la diabetes) los ataques hipoglucémicos severos pueden causar una pérdida temporal de la visión.

- Desórdenes generales

En casos raros, el tratamiento con insulina también puede causar la acumulación de agua en el organismo, con hinchazón en las pantorrillas y los tobillos.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar a 1 de 10000 pacientes)

En casos muy raros, puede ocurrir disgeusia (trastornos del gusto) y mialgia (dolor muscular).

Otros efectos adversos de frecuencia no conocida (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

El tratamiento con insulina puede causar la producción de anticuerpos a la insulina (sustancias que actúan en contra de la insulina) en el cuerpo. Raramente, esto puede requerir un cambio en su dosis de insulina.

Reporte de efectos adversos

Si presenta alguno de los efectos adversos, consulte con su médico o farmacéutico. Esto incluye también cualquier posible efecto adverso no mencionado en el prospecto.

5. ¿Cómo debo conservar y mantener TOUJEO®?

Mantener este medicamento fuera del alcance y la vista de los niños.

Lapiceras/Aplicadores sin uso

Conservar entre +2°C y +8°C. No congelar. No colocar TOUJEO® 300U/ml cerca del congelador o de un envase congelado. Descarte el producto en caso de congelamiento.

Mantener las lapiceras/aplicadores prellenados en su caja original para proteger de la luz.

Lapiceras/Aplicadores en uso

Las lapiceras/aplicadores prellenados TOUJEO® en uso o que son llevadas como repuesto deben ser conservadas por un máximo de 4 semanas a no más de 30°C y alejadas del calor y la



9100



luz directos. No utilizar luego de este período de tiempo. No deje su insulina en el auto en un día excepcionalmente caluroso o frío. Las lapiceras/aplicadores en uso no deben ser conservadas en el refrigerador. La tapa de la lapicera/aplicador debe ser colocada nuevamente en la misma luego de cada inyección a fin de proteger de la luz.

No deseche su lapicera/aplicador en el desagüe o como residuo doméstico. Consulte a su farmacéutico acerca de cómo descartar medicamentos que no utiliza más. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

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.

6. Información adicional

Composición de TOUJEO®

El principio activo es insulina glargina,

Cada mililitro de solución contiene 300 unidades del principio activo insulina glargina (equivalente a 10,91mg).

Los demás componentes son: cloruro de zinc, m-cresol, glicerol, hidróxido de sodio (ver "Información importante sobre algunos ingredientes de TOUJEO® 300U/ml"), ácido clorhídrico y agua para inyecciones.

Aspecto de TOUJEO® y contenido del envase

TOUJEO® es una lapicera/aplicador prellenado para inyección, que contiene una solución clara e incolora.

Cada lapicera/aplicador contiene 1,5ml de solución para inyección (equivalente a 450 unidades).

Se encuentran disponibles envases de 1, 3 y 5 lapiceras/aplicadores prellenados.

Puede que no todos los envases se encuentren comercializados en su país.

HIPERGLUCEMIA E HIPOGLUCEMIA

**Lleve siempre consigo algo de azúcar (al menos 20 gramos).
Lleve consigo alguna información que indique que es diabético.**

HIPERGLUCEMIA (niveles altos de azúcar en sangre)

Si tiene el nivel de azúcar en sangre muy elevado (hiperglucemia), puede que no se haya inyectado suficiente insulina.

¿Por qué ocurre la hiperglucemia?

Algunos ejemplos son:

- no se ha inyectado su insulina o no se ha inyectado la cantidad suficiente, o si su efecto ha disminuido, por ejemplo, debido a un almacenamiento incorrecto,
- su lapicera de insulina no funciona correctamente,
- está haciendo menos ejercicio que de costumbre, tiene estrés (angustia emocional, nerviosismo), o sufre una lesión, una operación, infección o fiebre,
- está utilizando o ha utilizado ciertos medicamentos (ver "Otros medicamentos y TOUJEO®").

Síntomas de aviso de la hiperglucemia

La sed, un aumento de la necesidad de orinar, el cansancio, la piel seca, el enrojecimiento de la cara, la pérdida del apetito, la tensión arterial baja, el latido rápido del corazón y la presencia de glucosa y cuerpos cetónicos en la orina. El dolor de estómago, la respiración profunda y rápida, la somnolencia, el aliento a frutas o incluso la pérdida del conocimiento pueden ser signos de una afección grave (cetoacidosis) debida a la falta de insulina.

¿Qué debe hacer si sufre una hiperglucemia?

Debe analizar su nivel de azúcar en sangre y su nivel de cetonas en la orina tan pronto como

ocurrir los síntomas. La hiperglucemia severa o la cetoacidosis debe ser tratada siempre por un médico, normalmente en un hospital.

HIPOGLUCEMIA (niveles bajos de azúcar en sangre)

Si su nivel de azúcar en sangre disminuye de forma excesiva puede perder el conocimiento. La hipoglucemia grave puede producir un ataque al corazón o daño cerebral y puede poner en peligro su vida. Normalmente debe ser capaz de reconocer cuándo su nivel de azúcar en sangre está disminuyendo demasiado para poder tomar las medidas adecuadas.

¿Por qué ocurre la hipoglucemia?

Algunos ejemplos son:

- se inyecta demasiada insulina,
- omite comidas o las retrasa,
- no come lo suficiente, o come alimentos que contienen menos hidratos de carbono de lo normal (el azúcar y las sustancias similares al azúcar se llaman hidratos de carbono; sin embargo, los edulcorantes artificiales NO son hidratos de carbono),
- pierde hidratos de carbono por vómitos o diarrea,
- bebe alcohol, especialmente si no está comiendo mucho,
- está haciendo más ejercicio de lo habitual o un tipo diferente de actividad física,
- se está recuperando de una lesión, de una operación o de otros tipos de estrés,
- se está recuperando de una enfermedad o fiebre,
- está utilizando o ha dejado de utilizar ciertos medicamentos (ver "Otros medicamentos y TOUJEO®").

También es más probable que se produzca hipoglucemia si:

- acaba de empezar un tratamiento con insulina o cambia a otra preparación de insulina (si cambia de su insulina basal previa a TOUJEO® la hipoglucemia, si ocurriese, es más probable de ocurrir en la mañana que en la noche),
- sus niveles de azúcar en sangre son casi normales o son inestables,
- cambia el sitio de la piel en la que se inyecta la insulina (por ejemplo, del muslo a la parte alta del brazo),
- padece una enfermedad del riñón o del hígado grave, o alguna otra enfermedad como el hipotiroidismo.

Síntomas de aviso de hipoglucemia

- En su cuerpo

Ejemplos de síntomas que le indican que su nivel de azúcar en sangre está bajando mucho o muy deprisa: sudor, piel húmeda y pegajosa, ansiedad, latido rápido del corazón, tensión arterial alta, palpitaciones y latido irregular del corazón. Estos síntomas se producen a menudo antes que aparezcan los síntomas de bajo nivel de azúcar en el cerebro.

- En su cerebro

Ejemplos de síntomas que le indican que existe un nivel bajo de azúcar en el cerebro: dolores de cabeza, hambre intensa, náuseas, vómitos, cansancio, sopor, trastornos del sueño, inquietud, comportamiento agresivo, falta de concentración, reacciones alteradas, depresión, confusión, trastornos del habla (en algunas ocasiones, pérdida total del habla), trastornos visuales, temblor, parálisis, sensaciones de hormigueo (parestias), sensaciones de entumecimiento y hormigueo en la zona de la boca, mareos, pérdida del autocontrol, sensación de desamparo, convulsiones, pérdida del conocimiento.

Situaciones en las que los signos de aviso de hipoglucemia pueden ser menos claros:

Los primeros síntomas de alerta de hipoglucemia ("síntomas de aviso") pueden cambiar, atenuarse o faltar por completo si:

- es una persona anciana, ha padecido diabetes durante mucho tiempo o sufre cierto tipo de enfermedad nerviosa (neuropatía diabética autonómica),
- ha sufrido recientemente un episodio de hipoglucemia (por ejemplo, el día antes) o si ésta se desarrolla gradualmente,
- tiene niveles casi normales de azúcar en sangre, o al menos han mejorado notablemente,
- ha cambiado recientemente de una insulina animal a una insulina humana como TOUJEO®
- está utilizando o ha utilizado ciertos medicamentos (ver "Otros medicamentos y TOUJEO®").

En este caso, puede sufrir una hipoglucemia grave (e incluso perder el conocimiento) antes de darse cuenta del problema. Esté siempre familiarizado con sus síntomas de aviso. Si es necesario,

la realización con más frecuencia de un análisis del azúcar en sangre puede ayudar a identificar episodios hipoglucémicos leves, que en caso contrario podrían pasar inadvertidos. Si no está seguro de poder reconocer sus síntomas de aviso, evite situaciones (como conducir) que puedan ponerlo en peligro a usted o a otras personas como consecuencia de la hipoglucemia.

¿Qué debe hacer si sufre una hipoglucemia?

1. No se inyecte insulina. Ingiera inmediatamente de 10 a 20 g de azúcar, como glucosa, terrones de azúcar o una bebida endulzada con azúcar.

Aviso: Los edulcorantes artificiales y los productos alimenticios con edulcorantes artificiales en lugar de azúcar (como las bebidas dietéticas) no sirven de ayuda para tratar la hipoglucemia.

2. Después, coma algo que aumente su nivel de azúcar en sangre a largo plazo (como pan o pasta). Su médico o enfermera deben haber comentado este tema antes con usted. La recuperación de la hipoglucemia puede verse retrasada ya que TOUJEO® tiene una acción prolongada.

3. Si la hipoglucemia reaparece, tome de nuevo otros 10 a 20 g de azúcar.

4. Consulte de inmediato con un médico si no es capaz de controlar la hipoglucemia o si ésta reaparece.

Indíquelo a sus familiares, amigos o personas cercanas que necesitará ayuda médica urgente:

- Si no es capaz de tragar o si pierde el conocimiento, necesitará una inyección de glucosa o de glucagón (un medicamento que incrementa el nivel de azúcar en sangre). Estas inyecciones están justificadas aun cuando no tenga la certeza de que padece hipoglucemia.
- Es recomendable analizar su nivel de azúcar en sangre inmediatamente después de la ingestión de glucosa para confirmar que padece realmente hipoglucemia.

INSTRUCCIONES DE USO DE LA LAPICERA/APLICADOR PRELLENADO TOUJEO® SoloStar

En primer lugar lea esto:

TOUJEO® contiene 300U/ml de insulina glargina

- **Nunca reutilice las agujas.** Si lo hace puede no obtener suficiente insulina para su dosis (subdosificación) u obtener demasiada dosis (sobredosificación) ya que la aguja puede bloquearse.
- **Nunca utilice una jeringa para retirar insulina de la lapicera/aplicador.** Si lo hace obtendrá demasiada insulina. La escala de la mayoría de las jeringas está hecha para insulina no concentrada únicamente.

Información importante

- Nunca comparta su lapicera/aplicador – es sólo para usted.
- Nunca use su lapicera/aplicador si está dañada o si no está seguro que esté funcionando correctamente.
- Siempre lleve a cabo un test de seguridad.
- Siempre lleve una lapicera/aplicador y agujas de repuesto en caso que se pierdan o dejen de funcionar.

Aprenda a inyectar

- Consulte con su médico, farmacéutico o enfermera sobre cómo inyectar, antes de usar la lapicera/aplicador.
- Pida ayuda si tiene algún problema manejando la lapicera/aplicador, por ejemplo si tiene problemas de vista.
- Lea todas las instrucciones antes de usar la lapicera. Si no sigue todas estas instrucciones, puede dosificar una cantidad de insulina mayor o menor a la requerida.

¿Necesita ayuda?

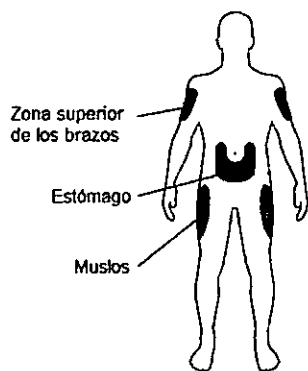
Si tiene alguna pregunta sobre la lapicera/aplicador o su diabetes, consulte a su médico, farmacéutico o enfermera o comuníquese con sanofi-aventis, al número indicado en el pie de este

prospecto.

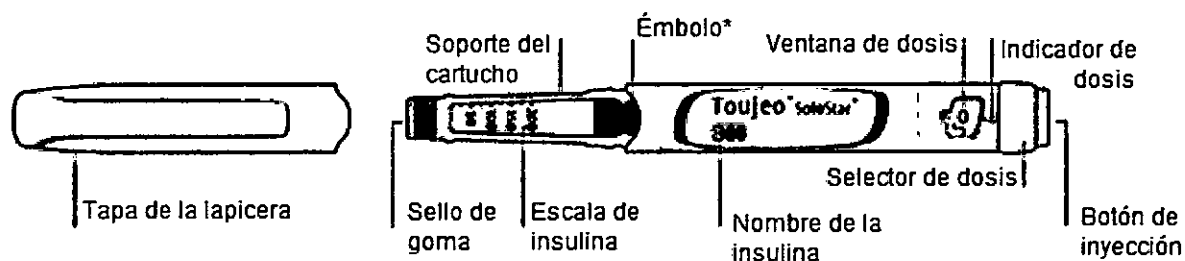
Otros elementos que necesitará:

- Una aguja estéril nueva (ver PASO 2)
- Algodón con alcohol.
- Un contenedor resistente a punción para agujas y lapiceras usadas.

Sitios de inyección



Conozca su lapicera/aplicador



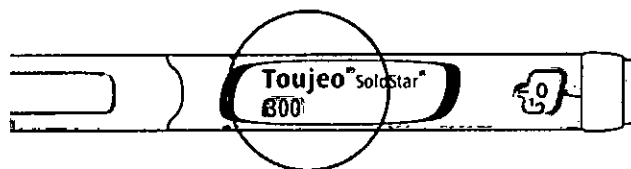
*No verá el émbolo hasta que haya inyectado varias dosis.

PASO 1: Compruebe la lapicera/aplicador

- ✓ Tome una lapicera/aplicador nueva y quítela de la heladera por lo menos 1 hora antes de inyectar. La insulina fría duele más al inyectar.

A Compruebe el nombre y la fecha de vencimiento en la etiqueta de su lapicera/aplicador.

- Asegúrese que tiene la insulina correcta.
- Nunca utilice una lapicera/aplicador luego de su fecha de vencimiento.



B Quite la tapa de la lapicera/aplicador.



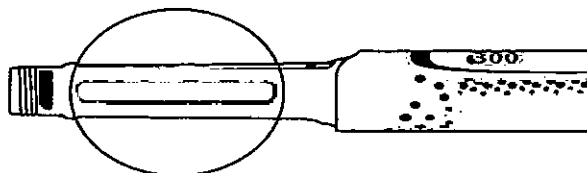
Voróica N. ...
Farm. ...
Directora Técnica

CM

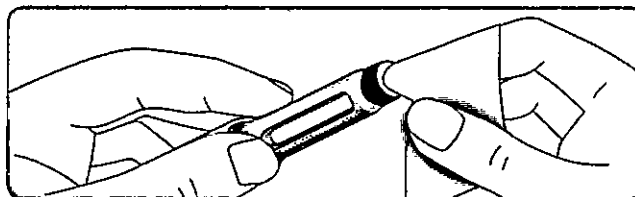


C Compruebe que la insulina sea transparente.

- No use la lapicera/aplicador si la insulina se ve turbia, coloreada o contiene partículas.



D Limpie el sello de goma con un algodón con alcohol.



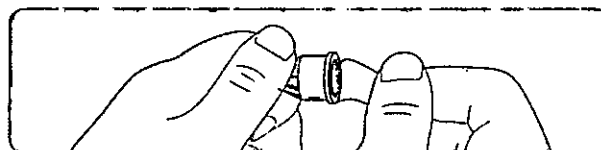
Si tiene otras lapiceras/aplicadores inyectables

- Asegúrese que posee la medicación correcta, esto es especialmente importante si usted tiene otras lapiceras/aplicadores inyectables.


PASO 2: Coloque una nueva aguja

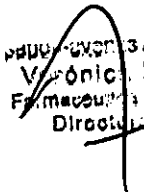
- ✓ Siempre utilice una nueva aguja estéril para cada inyección. Esto ayuda a prevenir el bloqueo de las agujas, contaminación e infección.
- ✓ Siempre use agujas de BD.

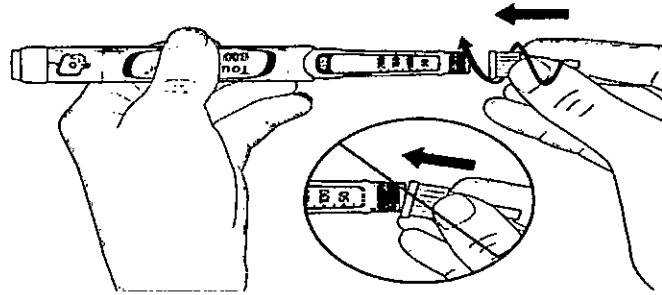
A Tome una nueva aguja y quite el sello protector.



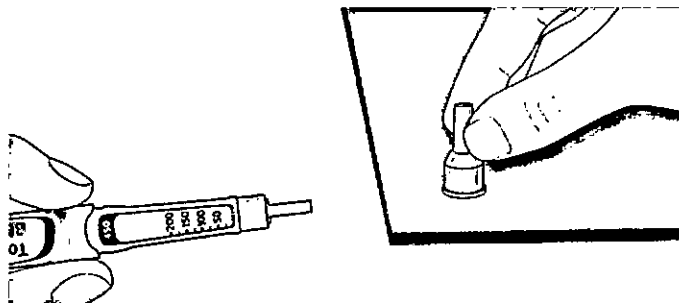
B Mantenga la aguja alineada con la lapicera/aplicador y enrósquela en la lapicera/aplicador hasta que esté fija. No la apriete demasiado.


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

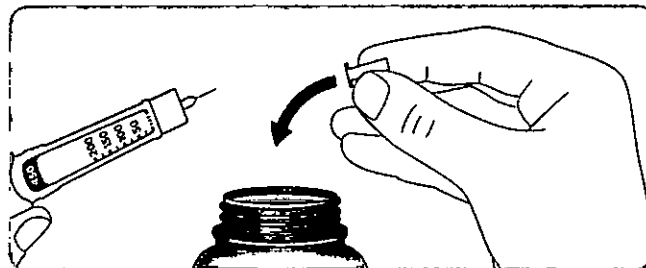

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica H. Aguilera
Farmacéutica - M.N. 11953
Directora Técnica



C Quite el protector externo de la aguja. Guárdelo para después.



D Quite el protector interno de la aguja y descártelo.



Manejo de las agujas

- Tenga cuidado al manejar las agujas – de ese modo se previenen las heridas e infecciones cruzadas.

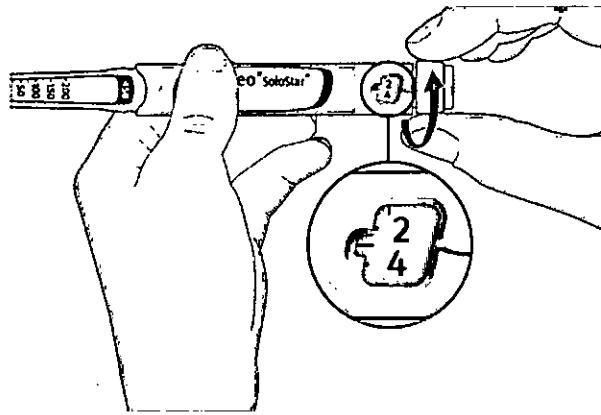
PASO 3: Test de seguridad.

- ✓ Siempre realice un test de seguridad antes de cada inyección – esto es:
 - asegúrese que su lapicera/aplicador y la aguja estén funcionando correctamente.
 - asegúrese que posee la dosis correcta de insulina.

A Seleccione 3 UNIDADES torneando el selector de dosis hasta la marca entre 2 y 4.

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

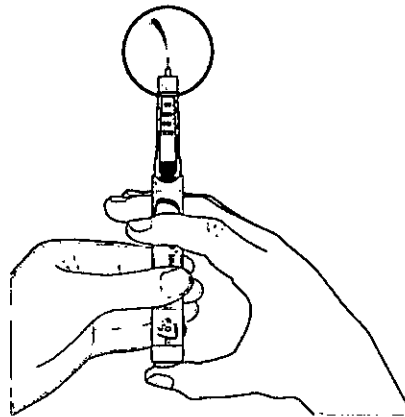
Sanofi-aventis Argentina S.A.
Gerencia N. Aguller
C.A.B. N. 11.956
Dpto. de Marketing



(3 unidades seleccionadas)

B Presione el botón de inyección hasta el fondo.

- Cuando la insulina salga de la punta de la aguja, su lapicera/aplicador está funcionando correctamente.



Si no aparece insulina:

- Puede necesitar repetir este paso hasta 3 veces antes de ver insulina.
- Si no sale insulina luego de la tercera vez, la aguja puede estar bloqueada. Si esto sucede:
 - cambie la aguja (ver PASO 6 y PASO 2).
 - repita luego el test de seguridad (PASO 3).
- No use su lapicera/aplicador si todavía no aparece insulina en la punta de la aguja. Use una nueva lapicera/aplicador.
- Nunca utilice una jeringa para retirar insulina de su lapicera/aplicador.

Si ve alguna burbuja de aire

- Puede ver burbujas de aire en la insulina. Esto es normal, no le hará daño.

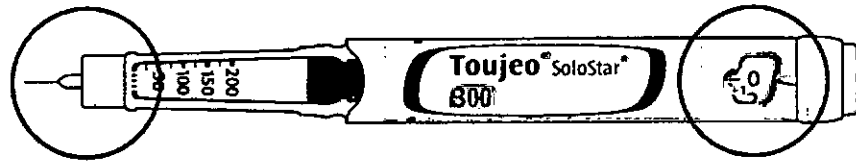
PASO 4: Selección de la dosis.

- X** Nunca seleccione una dosis o presione el botón de inyección sin la aguja colocada. Esto puede dañar su lapicera/aplicador.

A Asegúrese que su aguja está colocada y que la dosis seteada es '0'.

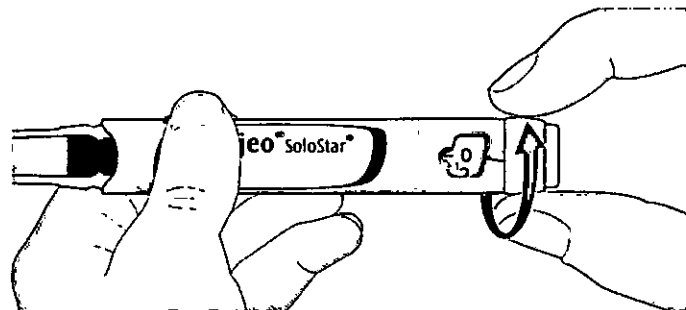
Sanofi Aventis Argentina S.A.
Verónica I. [illegible]
[illegible]

Handwritten signatures and initials



B Gire el selector de dosis hasta que el indicador se alinee con su dosis.

- Si se pasa de su dosis, puede girar hacia atrás.
- Si no hay suficientes unidades en la lapicera/aplicador para su dosis, el selector se frenará en el número de unidades que quedan.
- Si no puede seleccionar su dosis prescrita completa, divida la dosis en dos inyecciones o utilice una nueva lapicera/aplicador.



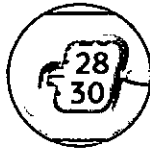
Cómo leer la ventana de dosis

Los números pares se muestran alineados con el indicador de dosis.



30 unidades seleccionadas

Los números impares se muestran como una línea entre los números pares.



29 unidades seleccionadas

Sanofi S.A. Argentina S.A.
 Vial N. 487111
 Farmacéutica - M.A. 11.950
 Director Técnico

Unidades de insulina en su lapicera/aplicador

- Su lapicera/aplicador contiene un total de 450 unidades de insulina. Usted puede seleccionar dosis de 1 a 80 unidades en pasos de una unidad. Cada lapicera/aplicador contiene más de una dosis.
- Usted puede ver cuántas unidades de insulina quedan aproximadamente mirando dónde se encuentra el émbolo en la escala de insulina.

PASO 5: Inyección de la dosis

- Si le resulta difícil presionar el botón de inyección, no lo fuerce ya que puede romper su

Última revisión: COUS V1_TOUJEO®_PIP_sav001/Oct15 – Aprobado por Disposición ANMAT N°
 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Concepción A. M. Cantelmo
 Apoderada

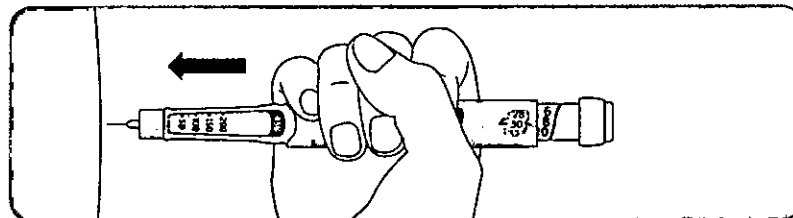


lapicera/aplicador. Vea la sección  debajo para ayuda.

A Seleccione un lugar para inyectar como se muestra en la figura de arriba.

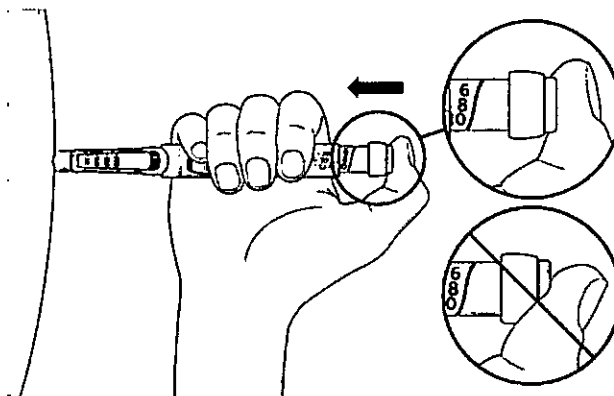
B Presione la aguja en su piel como le ha indicado su médico, farmacéutico o enfermera.

- Todavía no toque el botón de inyección.



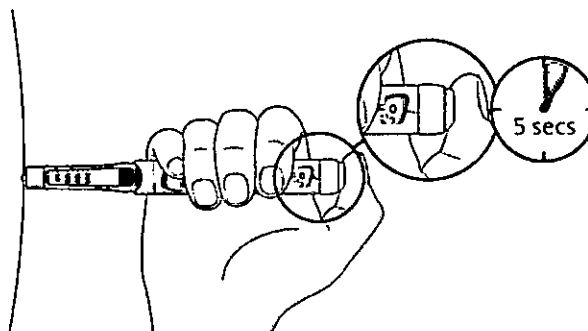
C Coloque su pulgar en el botón de inyección. Luego presione totalmente y sostenga.

- No presione en ángulo – su pulgar puede bloquear el selector de dosis para el giro.



D Mantenga el botón de inyección sostenido y cuando vea "0" en la ventana de dosis, lentamente cuente hasta 5.

- Esto garantizará que usted reciba la dosis completa.



Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M. 11.956
Directiva Técnica

E Luego de sostener y contar lentamente hasta 5, suelte el botón de inyección. Luego retire la aguja de su piel.

Si le resulta difícil presionar el botón:

- Cambie la aguja (ver PASO 6 y PASO 2) y luego haga un test de seguridad (ver PASO 3).



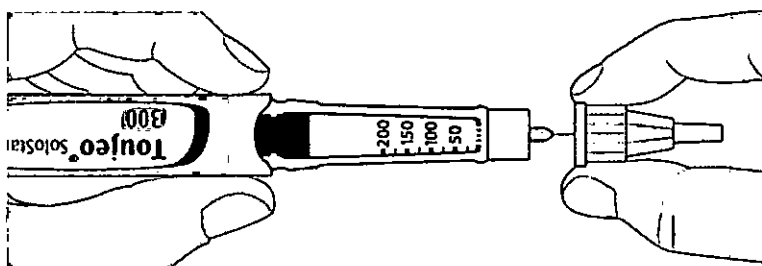
- Si todavía lo encuentra difícil, tome una nueva lapicera/aplicador.
- Nunca use una jeringa para retirar insulina de su lapicera/aplicador.

PASO 6: Retirar y eliminar la aguja.

- ✓ Tenga cuidado al manejar agujas – de ese modo podrá prevenir heridas e infecciones cruzadas.
- ✗ Nunca coloque la tapa interna de la aguja nuevamente.

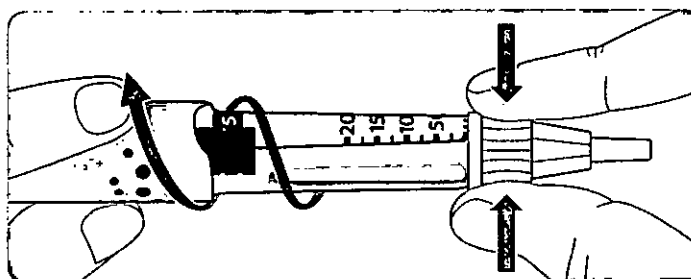
A Tome la parte más ancha de la tapa externa de la aguja. Mantenga la aguja derecha y colóquela dentro de la tapa externa de la aguja. Luego presione firmemente.

- La aguja puede perforar la tapa si se coloca en ángulo (inclinada).

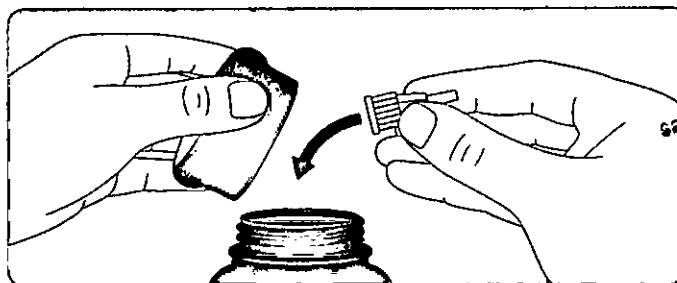


B Tome y apriete la parte más ancha de la tapa externa de la aguja. Gire su lapicera/aplicador varias veces con su otra mano para quitar la aguja.

- Intente nuevamente si la aguja no sale en la primera vez.



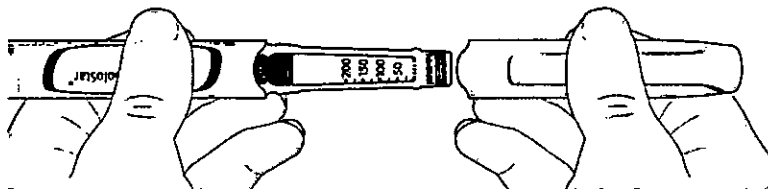
C Tire la aguja usada en un contenedor resistente a punción, o como le haya indicado su médico o farmacéutico



D Coloque la tapa de la lapicera/aplicador nuevamente.

- No vuelva a colocar la lapicera en la heladera.

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacóloga - M.N. 11.956
Calle 11 de Mayo 1111



Utilizar por

- Sólo usar su lapicera/aplicador por hasta 4 semanas luego de su primer uso.

Cómo conservar su lapicera/aplicador

Antes del primer uso

- Mantenga las lapiceras/aplicadores nuevas en el refrigerador, entre 2°C y 8°C.
- No congelar.

Luego del primer uso

- Mantenga su lapicera/aplicador a temperatura ambiente, por debajo de 30°C.
- Nunca coloque su lapicera nuevamente en la heladera.
- Nunca guarde su lapicera/aplicador con la aguja colocada.
- Guarde su lapicera/aplicador con la tapa de la lapicera puesta.

Cómo cuidar de su lapicera/aplicador

Manéjela con cuidado

- No arroje su lapicera/aplicador ni la golpee contra superficies duras.
- Si cree que su lapicera/aplicador puede estar dañada, no intente repararla, use una nueva.

Protéjala del polvo y la suciedad

- Puede limpiar la parte externa de la lapicera/aplicador con un paño húmedo. No remoje, lave ni lubrique su lapicera/aplicador – esto puede dañarla.

Tirar la lapicera

- Retirar la aguja antes de tirar la lapicera/aplicador.
- Tirar la lapicera/aplicador usada tal como indicó su médico o farmacéutico.

Recurrir al médico en caso de persistir los síntomas.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: sanofi aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main – Alemania.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° _____

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica, Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas
Tel: 011 - 4732 5000

www.sanofi.com.ar

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

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

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

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

OPATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Ch

[Handwritten signature]

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica Lic. N. 11.933
Liliana...



9100113

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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

sanofi-aventis de Chile S.A.

Mayor información disponible en el Departamento Médico de Sanofi-Aventis, teléfono 2366 7014.
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA (CITUC) AL 2 635 3800.

Representante exclusivo en Paraguay:

sanofi-aventis Paraguay S.A.

Avenida Costanera y Calle 3, Parque Barrail, Asunción, Paraguay.

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.

Registro Sanitario M.S.P. y B.S. N°: _____

Director Técnico: Q.F. Jefferson L. Garbin. Registro Profesional N°: 4372.

VENTA BAJO RECETA.

EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGÍA EMERGENCIAS MÉDICAS. GRAL SANTOS Y TEODORO S. MONGELÓS. TEL. 204 800:

Importado de: sanofi-aventis Argentina S.A.

Distribuido en Paraguay por: Distribuidora la Policlínica S.A.

Representante e Importador en Uruguay

sanofi-aventis Uruguay S.A.

Edificio Corporate El Plata – F. García Cortinas 2357, Piso 7 - Montevideo.

Reg. M.S.P. N° _____ - Ley 15.443.

VENTA BAJO RECETA PROFESIONAL

Dirección Técnica: Dra. Q.F. Graciela Chain.

EN CASO DE INGESTA ACCIDENTAL O SOBREDOSIS COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO (CIAT): HOSPITAL DE CLÍNICAS AVENIDA ITALIA S/N PISO 7 TEL: 1722.

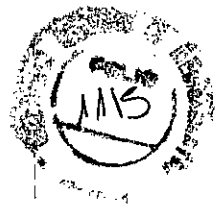
Última Revisión: CCDS V1_TOUJEO®_PIP_sav001/Oct15 - Aprobado por Disposición ANMAT N°

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.953
Directora Técnica



9100



Proyecto de texto para PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

TOUJEO®
INSULINA GLARGINA 300 U/ml
Solución inyectable – vía subcutánea

Lapicera/aplicador prellenado descartable con 1,5ml

Industria alemana

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada ml de solución inyectable contiene 300 unidades de insulina glargina (equivalentes a 10,91 mg).

Cada lapicera/aplicador contiene 1,5ml de solución inyectable, equivalentes a 450 unidades.

Excipientes: clorhidrato de zinc, m-cresol, glicerol, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antidiabético. Análogo de insulina de acción prolongada.

Código ATC: A10AE04 (insulina y análogos de acción prolongada).

INDICACIONES

Tratamiento de Diabetes Mellitus en adultos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

La insulina glargina se produce mediante tecnología ADN-recombinante empleando *Escherichia coli* como organismo de producción.

Acción Farmacológica

El principal mecanismo de acción es la regulación del metabolismo de la glucosa. La insulina y sus análogos disminuyen los niveles sanguíneos de glucosa al estimular la incorporación de glucosa periférica, especialmente por el músculo esquelético y la grasa, e inhibiendo la producción hepática de glucosa. La insulina inhibe la lipólisis en los adipocitos, inhibe la proteólisis y aumenta la síntesis de proteínas.

Farmacodinamia

La insulina glargina es un análogo de la insulina humana, diseñada para presentar una baja solubilidad a pH neutro. A pH 4, es completamente soluble. Tras su inyección en el tejido subcutáneo, la solución ácida se neutraliza y se forman precipitados de los que se liberan continuamente pequeñas cantidades de insulina glargina.

En estudios de clampeo euglicémico llevados a cabo en pacientes con diabetes de tipo 1, el efecto reductor de glucosa de TOUJEO® 300U/ml fue más constante y prolongado en comparación con Lantus® luego de la inyección subcutánea. La Figura 1 muestra los resultados de un estudio cruzado en 18 pacientes con diabetes de tipo 1 realizado por un máximo de 36 horas luego de la inyección. El efecto de TOUJEO® 300U/ml perduró más allá de las 24 horas (hasta 36 horas) en dosis clínicamente relevantes. El efecto reductor de glucosa prolongado de TOUJEO® 300U/ml más allá de las 24 horas permite adaptabilidad al modo de administración de dosis única diaria de TOUJEO® 300U/ml (ver "Posología").

La diferencia en el perfil entre TOUJEO® 300U/ml y Lantus® es atribuible a la modificación de la liberación de insulina glargina del precipitado.

Para el mismo número de unidades inyectadas de insulina glargina, el volumen inyectado de TOUJEO® 300U/ml es un tercio que el de Lantus®. Esto lleva a una reducción del área superficial

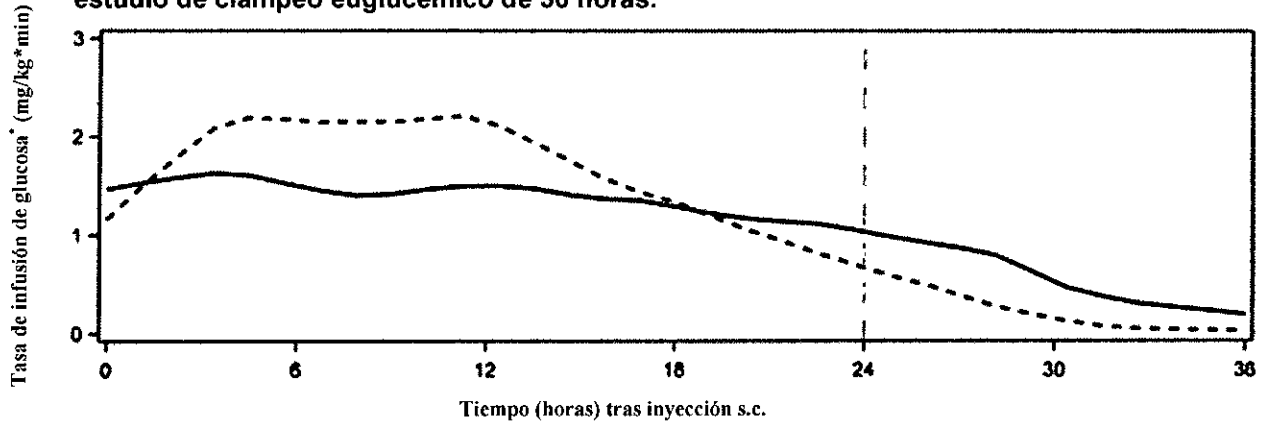
sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción, A. M. C. Antón
Apoderada

Última revisión: CCDS V1_TOUJEO®_PI_sav001/Oct15 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

Ministerio de Salud
Votación
Farmacología
ANMAT

del precipitado lo cual conduce a una liberación más sostenida de insulina glargina del precipitado de TOUJEO® 300U/ml en comparación con Lantus®.

Figura 1: Perfil de actividad en estado estacionario en pacientes con diabetes tipo 1 en un estudio de clampeo euglicémico de 36 horas.



Tratamiento: _____TOUJEO® 300U/ml 0,4unidades/kg - - - - - Lantus 0,4 unidades/kg

*Tasa de infusión de glucosa determinada como la cantidad de glucosa infundida para mantener los niveles de glucosa en plasma constantes (valores medios por hora). El período de observación fue de 36 horas.

La insulina glargina es metabolizada a dos metabolitos activos M1 y M2 (ver "Farmacocinética").

Unión al receptor de insulina: Estudios *in vitro* indican que la afinidad de insulina glargina y sus metabolitos M1 y M2 para el receptor de insulina humana es similar a la de la insulina humana.

Unión al receptor IGF-1: La afinidad de 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 el de IGF-1), mientras que M1 y M2 se unen al receptor IGF-1 con menor afinidad en comparación con la insulina humana.

La concentración de insulina terapéutica total (insulina glargina y sus metabolitos) encontrada en pacientes con diabetes de tipo 1 fue marcadamente menor que la que hubiera sido requerida para una ocupación de la mitad del máximo del receptor IGF-1 y la subsecuente activación de la vía mitogénica-proliferativa iniciada por el receptor IGF-1. Concentraciones fisiológicas de IGF-1 pueden activar la vía mitogénica-proliferativa; sin embargo, las concentraciones terapéuticas halladas en terapias de insulina, incluyendo terapias con TOUJEO® 300U/ml, son considerablemente menores que las concentraciones farmacológicas requeridas para activar la vía del IGF-1.

En un estudio de farmacología clínica, el uso intravenoso de insulina glargina e insulina humana han demostrado ser equipotentes cuando se administran en las mismas dosis. Así como con todos los productos de insulina, el perfil de acción de la insulina glargina puede verse afectado por la actividad física y otras variables.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad global de TOUJEO® 300U/ml (insulina glargina 300unidades/ml) en dosis única diaria para el control glucémico fue comparada con la de Lantus (insulina glargina 100 unidades/ml) en dosis única diaria, en estudios abiertos, con selección al azar, con control activo, y paralelos de una duración de hasta 26 semanas, incluyendo 546 pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 y 2474 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (Tablas 1 y 2).

Los resultados de todas las pruebas clínicas con TOUJEO® 300U/ml indicaron que las reducciones de la línea basal de HbA_{1c} al final de la prueba no fueron inferiores a las de Lantus®. La proporción de pacientes que alcanzaron el valor de HbA_{1c} objetivo (menor al 7%) fue similar en ambos grupos tratados. Las reducciones en el nivel de glucosa en plasma al final de la prueba con TOUJEO®

Última revisión: CCDS-V1_TOUJEO®_PI_sav001/Oct15 – Aprobado por Disposición ANMAT N° 1116
 Concepción A. M. Cantel.
 Autorizada

Página 2 de 16

300U/ml fue similar a Lantus® con una reducción más gradual durante el período de ajuste de dosis con TOUJEO® 300U/ml.

El control glucémico fue similar cuando TOUJEO® 300U/ml fue administrado en dosis única diaria a la mañana o a la noche.

La mejora en la HbA_{1c} no fue afectada por género, etnia, edad, duración de la diabetes (<10 años y ≥10 años), valor de línea basal de HbA_{1c} (<8% o ≥8%) o la línea basal del índice de masa corporal (IMC) en el momento inicial.

Al final de estos ensayos con un objetivo de tratamiento, dependiendo de la población de pacientes y la terapia concomitante, se observaron dosis un 10-18% mayores en el grupo de TOUJEO® 300U/ml con respecto al grupo comparador (Tabla 1 y 2).

En pacientes con diabetes tipo 2, los resultados de las pruebas clínicas demostraron que la incidencia de hipoglucemia severa y/o confirmada e hipoglucemia sintomática documentada fue menor en pacientes tratados con TOUJEO® 300U/ml en comparación con los pacientes tratados con Lantus®.

La superioridad de TOUJEO® 300U/ml sobre Lantus® para disminuir el riesgo de hipoglucemia severa y/o nocturna fue observada en pacientes tratados previamente con insulina basal en combinación con un producto medicinal oral anti hipoglucémico (18 % de reducción de riesgo) o insulina a la hora de la comida (21 % de reducción del riesgo) durante el período desde la semana 9 hasta el final del período de estudio.

En general, estos efectos en el riesgo de hipoglucemia fueron observados consistentemente independientemente de la edad, género, IMC y duración de la diabetes (<10 años y ≥10 años) en pacientes tratados con TOUJEO® 300U/ml en comparación con pacientes tratados con Lantus®.

En pacientes con diabetes tipo 1, la incidencia de hipoglucemia fue similar en los pacientes tratados con TOUJEO® 300U/ml en comparación con los tratados con Lantus® (Tabla 3).

Tabla 1: Resultados de pruebas clínicas en diabetes mellitus de tipo 1.

Tratamiento de 26 semanas		
	TOUJEO® 300U/ml	IGlar
Tratamiento en combinación con	Análogo de insulina a la hora de la comida	
Número de sujetos tratados (mITT ^a)	273	273
HbA_{1c}		
Media de línea basal	8,13	8,12
Cambio medio ajustado respecto del basal	-0,4	-0,44
Diferencia media ajustada ^b	0,04 [-0,098 a 0,185]	
Dosis de insulina basal^c (U/kg)		
Media de línea basal	0,32	0,32
Cambio de la media respecto del basal	0,15	0,09
Peso corporal^d (kg)		
Media de línea basal	81,89	81,80
Cambio de la media respecto del basal	0,46	1,02

IGlar: insulina glargina 100 unidades/ml

^a mITT: Intención de tratar modificada

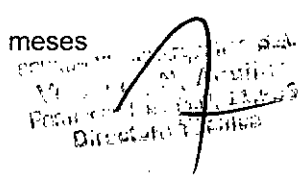
^b Diferencia de tratamiento: TOUJEO® 300U/ml – insulina glargina 100 U/ml; [Intervalo de confianza: 95%]

^c Cambio de la línea basal al mes 6 (caso observado)

^d Cambio respecto de la línea basal del último valor medio del tratamiento de 6 meses

Tabla 2: Resultados de pruebas clínicas en diabetes mellitus tipo 2

CV

Tratamiento de 26 semanas						
	Pacientes previamente tratados con insulina basal		Pacientes previamente tratados con insulina basal		Pacientes no tratados previamente con insulina	
Tratamiento en combinación con	Análogo de insulina a la hora de la comida +/- metformina		Productos medicinales no insulínicos anti hiperglucémicos			
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Número de pacientes tratados ^a	404	400	403	405	432	430
HbA1c						
Línea basal media	8,13	8,14	8,27	8,22	8,49	8,58
Cambio medio respecto al valor basal	-0,90	-0,87	-0,73	-0,70	-1,42	-1,46
Diferencia media ajustada ^b	-0,03 [-0,144 a 0,083]		-0,03 [-0,168 a 0,099]		0,04 [-0,090 a 0,174]	
Dosis de insulina basal^c (U/kg)						
Línea basal media	0,67	0,67	0,64	0,66	0,19	0,19
Cambio medio respecto al valor basal	0,31	0,22	0,30	0,19	0,43	0,34
Peso corporal ^d (kg)						
Línea basal media	106,11	106,50	98,73	98,17	95,14	95,65
Cambio medio respecto al valor basal	0,93	0,90	0,08	0,66	0,50	0,71

IGlar: insulina glargina 100 unidades/ml

^a mITT: Intención de tratar modificada

^b Diferencia de tratamiento: TOUJEO® 300U/ml – insulina glargina 100 unidades/ml [Intervalo de confianza: 95%]

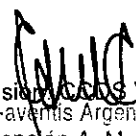
^c Cambio de la línea basal al mes 6 (caso observado)

^d Cambio respecto de la línea basal del último valor medio del tratamiento de 6 meses

Tabla 3: Resumen de los episodios hipoglucémicos del estudio clínico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2.

Población diabética	Diabetes mellitus tipo 1 Pacientes previamente tratados con insulina basal	Diabetes mellitus tipo 2 Pacientes previamente tratados con insulina basal	Diabetes mellitus tipo 2 Pacientes no tratados previamente con insulina o insulina basal
----------------------------	---	---	---

OK



sanofi-aventis Argentina S.A.
 Av. ... N. ...
 ... - M.N. 11.956
 ... Técnica

Tratamiento en combinación con	Análogo de insulina a la hora de la comida		Análogo de insulina a la hora de la comida +/- metformina		Productos medicinales no insulínicos anti hiperglucémicos	
	Toujeo 300U/ml	IGlar	Toujeo 300U/ml	IGlar	Toujeo 300U/ml	IGlar
Incidencia (%) de hipoglucemia severa^a (n/N Total)						
Período completo de estudio ^d	6,6 (18/274)	9,5 (26/275)	5,0 (20/404)	5,7 (23/402)	1,0 (8/838)	1,2 (10/844)
	RR*: 0,69 [0,39; 1,23]		RR: 0,87 [0,48; 1,55]		RR: 0,82 [0,33; 2,00]	
Incidencia (%) de hipoglucemia severa o confirmada^b (n/ N Total)						
Período completo de estudio	93,1 (255/274)	93,5 (257/275)	81,9 (331/404)	87,8 (353/402)	57,6 (483/838)	64,5 (544/844)
	RR: 1,00 [0,95;1,04]		RR: 0,93 [0,88; 0,99]		RR: 0,89 [0,83; 0,96]	
Incidencia (%) de hipoglucemia nocturna^c confirmada (n/N Total)						
Período completo de estudio	59,3 (162/273)	56,0 (153/273)	36,1 (146/404)	46,0 (184/400)	18,4 (154/835)	22,5 (188/835)
	RR: 1,06 [0,92;1,23]		RR: 0,79 [0,67;0,93]		RR: 0,82 [0,68;0,99]	

IGlar: insulina glargina 100 unidades/ml

^a Hipoglucemia severa: episodio que requiere asistencia de otra persona para administrar activamente carbohidratos, glucagón, u otra acción de revitalización.

^b Hipoglucemia confirmada: Cualquier hipoglucemia y/o hiperglucemia severa confirmada por valores de glucosa en plasma de $\leq 3,9$ mmol/l.

^c Hipoglucemia nocturna: episodio que tuvo lugar entre 00:00 y 05:59 horas.

^d Período de tratamiento de 6 meses

*RR: relación de riesgo estimada, [Intervalo de confianza del 95%].

Flexibilidad del tiempo de administración

La seguridad y eficacia de TOUJEO® 300U/ml administrado con un horario fijo o flexible fue también evaluada en 2 estudios clínicos con selección al azar, abiertos, de 3 meses de duración. Pacientes con diabetes tipo 2 (n=194) recibieron TOUJEO® 300U/ml una vez al día por la noche, o en cualquier momento del día (horario de administración fijo) o entre 3 horas antes o después del horario usual de administración (tiempo de administración flexible). Adicionalmente, no se observaron diferencias en la incidencia de hipoglucemia nocturna o en cualquier momento del día cuando se administró TOUJEO® 300U/ml con horario fijo o flexible

Anticuerpos

Los resultados de estudios comparando TOUJEO® 300U/ml y Lantus® no indicaron diferencia alguna en los términos de desarrollo de anticuerpos anti-insulina, en eficacia, seguridad o dosis basal de insulina entre TOUJEO® 300U/ml y Lantus®.

Peso corporal

Se observó un cambio medio en el peso corporal de menos de 1 kg al final del período de 6 meses en los pacientes tratados con TOUJEO® 300U/ml (ver Tabla 1 y 2)

Resultados procedentes de un estudio en la progresión de retinopatía diabética

Los efectos de la insulina glargina 100U/ml (única dosis diaria) sobre retinopatía diabética fueron evaluados en un estudio abierto controlado con NPH (NPH dos veces al día) de 5 años de duración en 1024 pacientes con diabetes tipo 2, en quienes se investigó por fotografía de fondo de ojo la progresión de retinopatía por 3 o más grados en la escala del Estudio de Tratamiento Temprano de

CV

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
Sanofi-Argentina
Concepción A. M. Cantoni

la Retinopatía Diabética (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)). No se observaron diferencias significativas en la progresión de retinopatía diabética cuando se comparó insulina glargina 100U/ml con insulina NPH.

Estudio de seguridad y eficacia a largo plazo

El ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) fue un estudio multicéntrico, con selección al azar, diseño factorial de 2x2 llevado a cabo en 12537 participantes con alto riesgo cardiovascular (CV) con alteración de la glucosa en ayunas (IFG) o alteración en la tolerancia a la glucosa (IGT) (12% de los participantes) o con diabetes mellitus de tipo 2 (tratados con ≤ 1 agente anti diabético oral) (88% de los pacientes). Los participantes fueron seleccionados al azar (1:1) para recibir insulina glargina 100 unidades/ml (n=6264), titulada (ajustada) para alcanzar un FPG \leq 95mg/dl (5,3mM), o cuidado estándar (n=6273).

El primer resultado de eficacia co-primaria fue el tiempo hasta la primera muerte CV, infarto del miocardio no fatal (IM) o ataque no fatal, y el segundo resultado de eficacia co-primaria fue el tiempo hasta la primera ocurrencia de cualquiera de los efectos anteriores, o procedimiento de revascularización (coronaria, carótida o periférica), u hospitalización por falla del corazón. Los puntos finales secundarios incluyeron todas las causas de mortalidad y un desenlace micro vascular compuesto.

En comparación con la atención estándar, la insulina glargina 100U/ml no alteró el riesgo relativo de enfermedades CV y mortalidad por CV. No hubo diferencias entre insulina glargina y la atención estándar para los dos criterios de evaluación co-primarios; para cualquier variable componente que abarque estos resultados; para mortalidad por todas las causas; o para el resultado microvascular compuesto.

La dosis media de insulina glargina 100U/ml era hacia el final del estudio de 0,42U/kg. En la línea basal, los participantes tenían un valor medio de HbA_{1c} de 6,4%, y los valores medios de HbA_{1c} durante el tratamiento variaron entre 5,9 y 6,4% en el grupo de insulina glargina 100U/ml, y entre 6,2 y 6,6% en el grupo de cuidado estándar durante la duración del seguimiento.

La tasa de hipoglucemia severa (participantes afectados por 100 participantes en los años de exposición) fue de 1,05 para insulina glargina 100U/ml y 0,30 para el grupo de atención estándar y las tasas de hipoglucemia no severa confirmada fue de 7,71 para insulina glargina 100U/ml y 2,44 para el grupo de atención estándar. Durante el curso del estudio de 6 años, 42% del grupo de insulina glargina 100U/ml no experimentó ninguna hipoglucemia. En la última visita en tratamiento, hubo un incremento del peso corporal de 1,4 kg desde la línea basal en el grupo de insulina glargina 100U/ml y un descenso promedio de 0,8kg en el grupo de atención estándar.

Farmacocinética

Absorción, distribución

Luego de la inyección subcutánea de TOUJEO® en individuos sanos y pacientes diabéticos, los niveles séricos de insulina indicaron una menor y más prolongada absorción, resultando en un perfil tiempo-concentración sin picos, en comparación con Lantus®. Las concentraciones fueron entonces coincidentes con el perfil de tiempo de actividad farmacodinámica de TOUJEO® 300unidades/ml.

Los niveles del estado estacionario dentro del rango terapéutico fueron alcanzados luego de 3-4 días de administración diaria de TOUJEO® 300U/ml.

Luego de la administración subcutánea de TOUJEO® 300U/ml, la variación intra-individual, definida como el coeficiente de variación para la exposición de insulina durante 24 horas, fue baja en el estado estacionario (17,4%).

Biotransformación

Luego de la administración subcutánea de insulina glargina, esta es rápidamente metabolizada en el extremo carboxi terminal de la cadena Beta con formación de dos metabolitos activos M1 (21A-Gly-insulina) y M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina). En plasma, el principal compuesto circulante es el metabolito M1. La exposición a M1 incrementa con la dosis administrada de insulina glargina. Los descubrimientos farmacocinéticos y farmacodinámicos indican que el efecto de la inyección subcutánea con insulina glargina está principalmente basado en la exposición a M1. Insulina



glargina y el metabolito M2 no fueron detectables en la vasta mayoría de los sujetos y, cuando fueron detectables, su concentración fue independiente de la dosis administrada y de la formulación de insulina glargina.

Eliminación

Cuando fue administrada por vía intravenosa, la vida media de eliminación de insulina glargina y la de la insulina humana fueron comparables.

La vida media de M1, el metabolito predominante de TOUJEO® 300U/ml, luego de inyección subcutánea es de 18-19 horas independientemente de la dosis.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

TOUJEO® 300U/ml contiene insulina glargina, un análogo de la insulina, y posee una acción prolongada.

TOUJEO® 300U/ml es una insulina basal para administraciones subcutáneas de única dosis diaria en cualquier momento del día, preferentemente a la misma hora todos los días.

TOUJEO® 300U/ml permite flexibilidad en la administración una vez por día. Cuando sea necesario el paciente puede administrar sus inyecciones hasta 3 horas antes o después de su hora usual de administración.

A aquellos pacientes que hayan olvidado una dosis, se les aconseja chequear sus niveles sanguíneos de azúcar con frecuencia y luego retomar su esquema usual de una dosis diaria. Los pacientes deben ser informados de no utilizar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

El régimen de dosificación (dosis y horario) de TOUJEO® 300U/ml debe ser ajustado de acuerdo a la respuesta individual.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, TOUJEO® 300 U/ml se debe combinar con insulinas de acción corta/rápida para cubrir las necesidades de insulina en la comida.

En pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, TOUJEO® 300U/ml puede también ser dado junto con otros medicamentos anti hiperglucémicos.

La potencia de este medicamento está establecida en unidades. Estas unidades son exclusivas para TOUJEO® 300U/ml y no son las mismas que UI o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros productos análogos a insulina (ver "Farmacodinamia").

Iniciación

Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1

TOUJEO® 300U/ml debe ser usado una vez por día con la insulina a la hora de la comida y requiere ajustes individuales de dosis.

Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

La dosis recomendada inicial es de 0,2 unidades/kg, seguida por ajustes individuales de la dosis.

Cambio entre insulina glargina 100 unidades/ml y TOUJEO® 300 unidades/ml

Insulina glargina 100 unidades/ml y TOUJEO® 300U/ml no son bioequivalentes y no son directamente intercambiables.

- Cuando se cambia de insulina glargina 100 unidades/ml a TOUJEO® 300U/ml, el cambio puede hacerse unidad a unidad pero pueden ser necesarias dosis más altas de TOUJEO® 300U/ml (aproximadamente 10-18%) para conseguir niveles plasmáticos adecuados de la glucosa.
- Cuando se cambia de TOUJEO® 300U/ml a insulina glargina 100 unidades/ml, la dosis debe reducirse (aproximadamente un 20%) para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Se recomienda llevar un control metabólico exhaustivo durante el cambio y durante las primeras S.A.



semanas posteriores.

Transición de otras insulinas basales a TOUJEO® 300 unidades/ml

Cuando se cambia de un régimen de tratamiento con un producto de insulina de acción intermedia o prolongada, a un régimen con TOUJEO® 300U/ml, puede ser requerido un cambio en la dosis de la insulina basal, y el tratamiento concomitante anti hiperglucémico puede requerir ajustes (dosis y horarios de insulina regular adicional o productos análogos de insulina de rápida acción, o la dosis de productos medicinales no insulínicos anti hiperglucémicos).

- El cambio de productos de insulina basal de dosis única diaria a TOUJEO® 300U/ml de dosis única diaria puede ser efectuado unidad por unidad basado en la dosis de insulina basal previa.
- Al cambiar de productos de insulina basal de dos dosis diarias a TOUJEO® 300U/ml de dosis única diaria, la dosis recomendada de TOUJEO® 300U/ml es el 80% de la dosis diaria total de la insulina basal que está siendo discontinuada.

Así como con otros productos análogos de insulina, los pacientes con alta dosis de insulina a causa de anticuerpos contra la insulina humana, pueden experimentar una mejor respuesta a insulina con TOUJEO® 300U/ml.

Durante la transición y las primeras semanas siguientes se recomienda un monitoreo metabólico estricto.

Con mejoras en el control metabólico y un resultante aumento de la sensibilidad a insulina, pueden ser necesarios más ajustes en el régimen de dosis. También puede ser requerido un ajuste de dosis si, por ejemplo, el peso o estilo de vida del paciente cambia, hay un cambio en el intervalo de administración de insulina o si surgen otras circunstancias que incrementan la susceptibilidad a la hipo o hiperglucemia (ver "Precauciones").

Transición de TOUJEO® 300 unidades/ml a insulinas basales

Durante el cambio y en las semanas iniciales siguientes, se recomienda supervisión médica con monitoreo metabólico estricto.

Por favor, referir a la información prescrita del producto medicinal al cual el paciente está cambiando.

Poblaciones especiales

Personas mayores (>65 años)

TOUJEO® 300U/ml puede ser utilizado en personas mayores. Se recomienda un estricto monitoreo de glucosa y la dosis de insulina debería ser ajustada de acuerdo a bases individuales.

En personas mayores, el deterioro progresivo de la función renal puede conducir a una disminución constante en los requerimientos de insulina (ver "Reacciones adversas" y "Farmacodinamia").

Deterioro renal

TOUJEO® 300U/ml puede ser usado en pacientes con deterioro renal. Se recomienda un estricto monitoreo de glucosa y la dosis de insulina debería ser ajustada de acuerdo a bases individuales.

En pacientes con deterioro renal, los requerimientos de insulina pueden disminuir a causa de un menor metabolismo de insulina (ver "Reacciones adversas" y "Farmacodinamia").

Deterioro hepático

TOUJEO® 300U/ml puede ser usado en pacientes con deterioro hepático. Se recomienda un estricto monitoreo de glucosa y la dosis de insulina debería ser ajustada de acuerdo a bases individuales.

En pacientes con deterioro hepático, los requerimientos de insulina pueden disminuir a causa de una reducida capacidad de gluconeogénesis y un menor metabolismo de insulina.

Población pediátrica

La eficacia y estabilidad de TOUJEO® 300U/ml no ha sido establecida en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Modo de administración

TOUJEO® 300U/ml es para uso subcutáneo únicamente.

CY



TOUJEO® 300U/ml se administra de manera subcutánea a través de una inyección en la pared abdominal, en deltoides o muslo.

Las zonas de inyección deben ser rotadas entre una inyección y otra (ver "Reacciones adversas").

TOUJEO® 300U/ml no debe administrarse por vía intravenosa. La acción prolongada de TOUJEO® 300U/ml depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis usual subcutánea puede resultar en hipoglucemia severa.

TOUJEO® 300U/ml no debe ser usado en bombas de infusión de insulina.

Con las lapiceras/aplicadores prellenados de TOUJEO® 300U/ml, una dosis de 1-80 unidades por inyección, puede ser inyectada en pasos de 1 unidad. El contador de dosis muestra el número de unidades de TOUJEO® 300U/ml a ser inyectadas. La lapicera/aplicador prellenado TOUJEO® 300U/ml ha sido específicamente diseñado para TOUJEO® 300U/ml, por lo tanto no se requieren re-cálculos de dosis.

TOUJEO® 300U/ml no debe ser pasado desde el cartucho de la lapicera/aplicador prellenado a una jeringa ya que se puede producir una sobredosis grave.

Los pacientes deben ser instruidos a no reusar las agujas. Debe colocarse una nueva aguja estéril antes de cada inyección. El reuso de agujas aumenta el riesgo de un bloqueo de las mismas, que puede causar una subdosificación o sobredosificación. El uso de una nueva aguja estéril para cada inyección también minimiza riesgos de contaminación e infección (ver "Precauciones" y "Precauciones especiales para disposición y manejo").

Para prevenir la posible transmisión de enfermedades, las plumas de insulina nunca se deben utilizar por más de una persona, ni siquiera si se cambia la aguja.

Leer cuidadosamente las instrucciones de uso incluidas en el estuche antes de usar la lapicera/aplicador prellenado TOUJEO® 300U/ml (ver "Precauciones especiales para disposición y manejo").

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes listados bajo el título "Fórmula".

ADVERTENCIAS

Recurrir al médico en caso de persistir los síntomas.

PRECAUCIONES

Advertencias especiales y precauciones de uso

TOUJEO® 300U/ml no es la insulina de elección para el tratamiento de cetoacidosis diabética. En vez de ello, para estos casos se recomienda la administración intravenosa de insulina regular.

Si el control de la glucosa es insuficiente o si el paciente muestra una tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, se debe evaluar el cumplimiento del paciente con el régimen de tratamiento prescrito, los sitios de inyección, si la técnica de inyección apropiada y todos los otros factores relevantes, antes de considerar un ajuste de la dosis.

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 cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia) así como de pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con fotocoagulación (riesgo de amaurosis transitoria como consecuencia de hipoglucemia).

Los pacientes deben estar atentos a las circunstancias en las cuales los síntomas de hipoglucemia disminuyen. En determinadas circunstancias, 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,
- luego de pasar de productos de insulina animal a productos de insulina humana,
- 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 (ver "Interacciones").

Dichas situaciones pueden dar lugar a hipoglucemia severa (y eventualmente, pérdida del conocimiento) 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,
- saltar comidas,
- consumo de alcohol,
- determinados trastornos endócrinos no compensados (ej.: en hipotiroidismo e insuficiencia en pituitaria anterior o adrenocortical),
- tratamiento concomitante con determinados medicamentos.

Transición entre insulina glargina 100 unidades/ml y TOUJEO® 300U/ml

Debido a que la insulina glargina 100 unidades/ml y TOUJEO® 300U/ml no son bioequivalentes y no son intercambiables, el cambio puede dar como resultado la necesidad de un cambio en la dosis que debe realizarse únicamente bajo estricta supervisión médica.

Transición de otras insulinas a TOUJEO® 300U/ml:

El cambio de un paciente a otro tipo o marca de producto insulínico debe hacerse bajo supervisión médica estricta. Cambios en la concentración, marca (elaborador), tipo (regular, NPH, larga acción, lenta, etc.), origen (animal, humano, análogo de insulina humana) y/o método de manufactura puede resultar en la necesidad de un cambio de dosis.

Enfermedades intercurrentes

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 aun 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.

Anticuerpos contra insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos a la insulina. En casos raros, la presencia de dichos anticuerpos puede necesitar un ajuste en la dosis de insulina a fin de corregir la tendencia de hiper o hipoglucemia (ver "Reacciones adversas").

Combinación de TOUJEO® 300U/ml con pioglitazona

Se han reportado casos de fallas cardíacas cuando se usó pioglitazona en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencias cardíacas. Esto debe ser tenido en cuenta si se considera un tratamiento donde se combinen

TOUJEO® 300U/ml con pioglitazona. Si se usa esta combinación, los pacientes deben ser observados para detectar signos y síntomas de fallas cardíacas, aumento de peso y edema. Si ocurre algún síntoma de deterioro cardíaco, debe discontinuarse el tratamiento con pioglitazona.

Prevención de errores de medicación

Se han reportado errores de medicación en donde otras insulinas, particularmente las de acción corta, han sido administradas accidentalmente en lugar de insulinas de acción prolongada. La etiqueta de la insulina debe siempre ser chequeada antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre TOUJEO® 300U/ml y otras insulinas.

Para prevenir errores de dosificación y una potencial sobredosis, los pacientes deben ser instruidos en nunca utilizar una jeringa para remover TOUJEO® 300U/ml de la lapicera/aplicador prellenado (ver "Sobredosificación").

Los pacientes también deben ser instruidos para no reutilizar las agujas. Una nueva aguja estéril debe ser colocada antes de cada inyección. La reutilización de agujas aumenta el riesgo de agujas bloqueadas, lo cual puede causar una menor o mayor dosificación que la requerida. En caso de bloqueo de aguja, el paciente debe seguir las instrucciones descritas en el paso 3 de las Instrucciones de uso de la lapicera/aplicador TOUJEO® SoloStar® incluidas en el prospecto para Información del Paciente, dentro del estuche (ver "Precauciones especiales de manipuleo").

Como para todas las lapiceras/aplicadores de insulina, los pacientes deben verificar visualmente el número de unidades seleccionadas en el contador de dosis de la lapicera/aplicador. Los pacientes con ceguera o visión disminuida, deben ser instruidos para obtener ayuda/asistencia de otra persona que tenga buena visión y esté entrenada en el uso del dispositivo de insulina.

Excipientes:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Manejo de la lapicera/aplicador:

Antes de usar la lapicera/aplicador prellenado TOUJEO® 300U/ml, deben leerse cuidadosamente las Instrucciones de Uso contenidas en este prospecto. La lapicera/aplicador prellenado TOUJEO® 300U/ml debe ser usada tal como se recomienda en estas Instrucciones de uso (ver "Precauciones especiales de manipuleo").

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Un número de sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden requerir ajuste de dosis de insulina glargina.

Las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia incluyen medicamentos anti hiperglucémicos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ACE), fibratos, fluoxetina, disopiramida, inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), pentoxifilina, propoxifeno, salicilatos y sulfonamidas antibióticas.

Las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante incluyen corticoesteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpaticomiméticos (tales como epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagón, isoniacida, derivados de fenotiazina, somatropina, hormonas tiroideas, estrógenos, progestágenos (por ej., en anticonceptivos orales), inhibidores de la proteasa y medicamentos 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.

Incompatibilidades

TOUJEO® no debe ser diluido ni mezclado con ninguna otra insulina.

TOUJEO® no debe ser mezclado con ningún otro medicamento.

Mezclar o diluir TOUJEO® 300 unidades/ml cambia el perfil tiempo/acción y la mezcla causa precipitación.

Embarazo

No hay experiencia clínica en el uso de TOUJEO® 300U/ml en mujeres embarazadas.

No hay datos clínicos de estudios controlados en embarazos expuestos a insulina glargina

Handwritten signatures and initials

Sanofi Aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Ejecutiva de Ventas - May. 11. 1996
Ejecutiva de Ventas



disponibles. Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas (más de 1000 resultados de embarazos con Lantus®) indican que no hay un efecto adverso específico en el embarazo y no hay malformaciones específicas ni toxicidad feto/neonatal por insulina glargina.

Los estudios en animales no indican toxicidad en reproductividad.

El uso de TOUJEO® 300U/ml debe ser considerado durante el embarazo, si es clínicamente necesario.

Es esencial que las pacientes con diabetes pre-existente o gestacional mantengan un buen control metabólico durante el embarazo para prevenir resultados adversos asociados con hiperglucemia. Los requerimientos de insulina pueden disminuir durante el primer trimestre y generalmente aumentar durante el segundo y tercer trimestre. Inmediatamente después del parto, los requerimientos de insulina bajan rápidamente (aumento de riesgo de hipoglucemia). Es esencial un cuidadoso monitoreo de la glucosa.

Lactancia

Se desconoce si la insulina glargina es excretada en leche humana. No se anticipan efectos metabólicos de insulina glargina ingerida en los recién nacidos/infantes amamantados, ya que la insulina glargina como péptido es digerida a aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano. Las mujeres que se encuentren amamantando pueden requerir ajustes en la dosis de insulina y la dieta.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos con respecto a la fertilidad.

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 presentan frecuentes episodios de hipoglucemia. En estas circunstancias debería considerarse la conveniencia de conducir.

Empleo en pediatría:

Ver en "Posología", apartado "Poblaciones especiales".

Empleo en ancianos:

Ver en "Posología", apartado "Poblaciones especiales".

Empleo en insuficiencias hepática y renal:

Ver en "Posología" - "Poblaciones especiales".

REACCIONES ADVERSAS:

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Mariana E. Aquilino
Femenil, N.º 1126
Directora Técnica

Resumen del perfil de seguridad

Las siguientes reacciones adversas fueron observadas durante estudios clínicos conducidos con TOUJEO® 300U/ml (ver "Farmacodinamia") y durante experiencia clínica con insulina glargina 100 unidades por ml.

La hipoglucemia, el efecto adverso en general más frecuente en la terapia insulínica, puede ocurrir si la dosis de insulina es muy alta en relación a los requerimientos de insulina.

Lista tabulada de efectos adversos

Las siguientes reacciones adversas de investigación clínica son listadas a continuación según sistema órgano-clase, y en orden de incidencia decreciente (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; muy raro: $< 1/10000$; desconocido: no puede ser estimado a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden de seriedad decreciente.

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro
Desórdenes del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas	
Desórdenes metabólicos y nutricionales	Hipoglucemia				
Desórdenes del sistema nervioso					Disgeusia
Trastornos oculares				Discapacidad visual Retinopatía	
Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos		Lipohipertrofia	Lipoatrofia		
Desórdenes del tejido conectivo y músculo esquelético					Mialgia
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración		Reacciones en sitio de inyección		Edema	

Descripción de efectos adversos seleccionados

Desórdenes metabólicos y nutricionales

Ataques severos de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden llevar a daño neurológico. Episodios hipoglucémicos severos o prolongados pueden poner en riesgo la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de

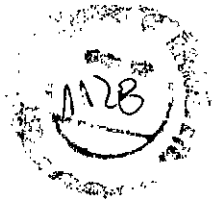


Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacóloga - M.A. 11.956
Dirección Técnica



SANOFI

9100



contra-regulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápida es la reducción de la glucemia, tanto más pronunciado es el fenómeno de la contra-regulación y sus síntomas.

Desórdenes del sistema inmunológico

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Dichas reacciones a insulina (incluyendo insulina glargina) o a excipientes, por ejemplo, asociadas con reacciones de la piel generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock, pueden poner en riesgo la vida.

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En estudios clínicos comparando TOUJEO® 300U/ml y Lantus®, anticuerpos anti insulina fueron observados con frecuencia similar en ambos grupos tratados. En casos raros, la presencia de dichos anticuerpos contra la insulina puede necesitar ajuste de dosis de la insulina a fin de corregir la tendencia a hiper o hipoglucemia (ver "Precauciones" y "Farmacodinamia").

Trastornos oculares

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 la progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, la intensificación del tratamiento insulínico con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociado a 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.

Desórdenes de piel y tejidos subcutáneos

Como en cualquier terapia insulínica, puede ocurrir lipodistrofia en el sitio de inyección y retrasar la absorción local de insulina. Dentro de la zona de inyección, la rotación continua del sitio de inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

Reacciones del sitio de inyección incluyen enrojecimiento, dolor, picazón, urticaria, hinchazón o inflamación. La mayoría de las reacciones menores a insulina en el sitio de inyección usualmente se resuelven entre unos pocos días a semanas. En los estudios clínicos de TOUJEO® 300U/ml en pacientes adultos, la incidencia de reacciones en el sitio de inyección fue similar en los pacientes tratados con TOUJEO® 300U/ml (2,5%) y los pacientes tratados con Lantus® (2,8%).

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.

Población pediátrica

No se han realizado estudios clínicos con TOUJEO® 300U/ml en la población pediátrica. Por ello, el perfil de seguridad de TOUJEO® 300U/ml no ha sido establecido.

Otras poblaciones especiales

Basándose en los resultados de estudios clínicos, el perfil de seguridad de TOUJEO® 300U/ml en pacientes mayores y en paciente con deterioro renal fue similar al de la población general (ver "Farmacodinamia" y "Farmacocinética").

Reporte de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacciones adversas luego de la autorización del medicamento, es importante. Permite un continuo monitoreo del balance beneficio/riesgo del producto medicinal. Los profesionales de la salud deben reportar cualquier sospecha de reacciones adversas (Ver datos correspondientes a su país, al final de este prospecto)

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

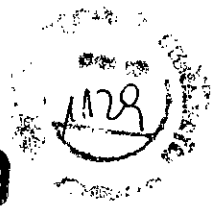
Un exceso de insulina puede dar lugar a una hipoglucemia severa y a veces prolongada con riesgo para la vida.

Tratamiento

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

Verónica M. ...
Directora Técnica

Última revisión: OSDS V1 TOUJEO®_PI_sav001/Oct15 – Aprobado por Disposición ANMAT N°
Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantoni
Apoderada



física.

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA (LEASE AL FINAL DEL PROSPECTO).

PRESENTACIÓN

Estuches con 1, 3 o 5 lapiceras/aplicadores prellenados descartables con 1,5 ml.
Las agujas no vienen incluidas en el envase.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Lapiceras/aplicadores sin uso

Conservar entre +2°C y +8°C. No congelar. No colocar TOUJEO® 300U/ml cerca del congelador o de un envase congelado. Descartar el producto en caso de congelamiento.

Mantener las lapiceras/aplicadores prellenados en su estuche original para proteger de la luz.

Lapiceras/aplicadores luego del primer uso

El producto debe ser conservado por un máximo de 4 semanas a no más de 30°C y alejado del calor y la luz directos. Las lapiceras/aplicadores en uso no deben ser conservadas en el refrigerador. Descartar el producto en caso de congelamiento. La tapa de la lapicera/aplicador debe ser colocada nuevamente en la misma luego de cada inyección a fin de proteger de la luz.

Tratar con cuidado

No tire su lapicera o la golpee contra superficies duras.

Si piensa que su lapicera/aplicador puede estar dañada, no intente repararla, use una nueva.

Proteger del polvo y la suciedad

Puede limpiar la parte externa de la lapicera/aplicador con un paño húmedo. No remoje, lave ni lubrique su lapicera/aplicador – esto puede dañarla.

Precauciones especiales de manipuleo

Antes de su primer uso, la lapicera/aplicador debe ser conservada a temperatura ambiente por lo menos por una hora.

Antes de su uso, leer cuidadosamente las Instrucciones incluídas en el prospecto.

Inspeccionar el cartucho antes de usar. Sólo debe utilizarse si la solución es clara, incolora, sin partículas sólidas visibles, y si presenta una consistencia similar al agua. Ya que TOUJEO® 300U/ml es una solución, no requiere resuspensión antes de utilizar.

Las lapiceras/aplicadores vacíos nunca deben ser reutilizadas y deben ser descartadas apropiadamente.

Para prevenir la transmisión de enfermedades, cada lapicera/aplicador debe ser utilizado sólo por un mismo paciente.

La etiqueta de insulina debe siempre ser chequeada antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre TOUJEO® 300U/ml y otras insulinas. La intensidad "300" está resaltada en dorado miel en la etiqueta (ver "Precauciones").

Nunca se debe usar una jeringa, para retirar TOUJEO® 300U/ml desde el cartucho de la lapicera/aplicador prellenado (ver "Posología" y "Precauciones").

Las agujas nunca deben ser reutilizadas. Una nueva aguja estéril debe ser colocada antes de la inyección. La reutilización de agujas aumenta el riesgo de agujas bloqueadas, lo cual puede generar una mayor o menor dosificación. El uso de una nueva aguja estéril para cada inyección también minimiza el riesgo de contaminación e infección. Si se bloquease la aguja, los pacientes



9100



deben seguir las instrucciones del prospecto (ver "Posología" y "Precauciones").

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.**

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: sanofi aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main – Alemania.

Importado por:

sanofi-aventis Argentina S.A.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° _____

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

Tel: 011 - 4732 5000

www.sanofi.com.ar

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247

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

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

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

sanofi-aventis de Chile S.A.

Mayor información disponible en el Departamento Médico de Sanofi-Aventis, teléfono 2366 7014.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA (CITUC) AL 2 635 3800.

Representante exclusivo en Paraguay:

sanofi-aventis Paraguay S.A.

Avenida Costanera y Calle 3, Parque Barrail, Asunción, Paraguay.

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.

Registro Sanitario M.S.P. y B.S. N°: _____

Director Técnico: Q.F. Jefferson L. Garbin. Registro Profesional N°: 4.372.

VENTA BAJO RECETA.

EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGÍA EMERGENCIAS MÉDICAS. GRAL SANTOS Y TEODORO S. MONGELÓS. TEL. 204 800.

Importado de: sanofi-aventis Argentina S.A.

Distribuido en Paraguay por: Distribuidora la Policlínica S.A.

Representante e Importador en Uruguay

sanofi-aventis Uruguay S.A.

Edificio Corporate El Plata – F. García Cortinas 2357, Piso 7 - Montevideo.

Reg. M.S.P. N° _____ - Ley 15.443.


VENTA BAJO RECETA PROFESIONAL

Dirección Técnica: Dra. Q.F. Graciela Chain.

EN CASO DE INGESTA ACCIDENTAL O SOBREDOSIS COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO (CIAT): HOSPITAL DE CLÍNICAS AVENIDA ITALIA S/N PISO 7 TEL: 1722.

Última Revisión: CCDS V1_TOUJEO®_PI_sav001-Oct15 – Aprobado por Disposición ANMAT

N°


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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - Lic. 13.858
Directora Técnica

Última revisión: CCDS V1_TOUJEO®_PI_sav001/Oct15 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO Nº 58054

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: Sanofi- Aventis Argentina S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TOUJEO

Nombre Genérico (IFA/s): INSULINA GLARGINA

Entidad Molecular nueva: No

Concentración: Insulina Glargina 300U/mL solución inyectable en aplicador descartable (lapicera) de 1.5 ml.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

El producto terminado Insulina Glargina 300U/mL se presenta como solución inyectable en aplicador descartable de 1.5 ml.

Nombre	Cantidad por ml	Unidad de medida
Principio activo		
Insulina Glargina	300	U/ ml
Excipientes		
Metacresol	2.70	mg/ml
Cloruro de Zn	0.19	mg/ml
Glicerol (85%)	20.00	mg/ml
OH Na	c.s.p pH 4,0	
Cl H cc	c.s.p pH 4,0	
Agua inyectable	c.s.p 1.0 ml	

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s:

Biotechnológico

Envase Primario: Inyector (dispositivo tipo lapicera) prellenado con un cartucho de vidrio incoloro tipo I, con tapón de émbolo de goma bromobutilo y tapa de pestaña con disco sellado laminado troquelado, conteniendo 1,5 ml.

Contenido por envase primario: Cada inyector prellenado (lapicera) contiene insulina glargina 300 U/ml.

Presentaciones: Estuches conteniendo 1, 3 o 5 lapiceras prellenadas descartables

Período de vida útil: VEINTICUATRO (24) MESES

Forma de conservación: 2° a 8° C, mantener en su estuche original para proteger de la luz. No congelar. No colocar cerca del congelador o de un envase congelado. Descartar en caso de congelamiento. Luego del primer

uso conservar no más de 4 semanas, conservado a 30° C alejado del calor o la luz directos. No deben ser conservadas en heladera.

Condición de expendio: Venta BAJO RECETA

Vía/s de administración: Subcutánea

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s: Tratamiento de Diabetes mellitus en adultos

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- Sanofi Aventis Deutschland GmbH -Bruningstabe 50-Frankfurt am Main-Alemania- Elaboración del Ingrediente farmacéutico activo y del producto terminado

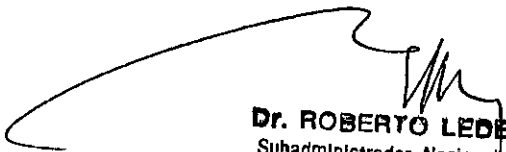
3.1. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

Sanofi Aventis Argentina S.A.- Av. San Martín 4550-La Tablada-Argentina

Se extiende a la firma SANOFI-AVENTIS ARGENTINA S.A., el Certificado N° **58054**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **11 AGO. 2016** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

Expediente N°: 1-47-1110-741-14-6

9100


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina