



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **3548**

BUENOS AIRES, 19 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005614-11-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI - AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LANTUS / INSULINA GLARGINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 100UI/ML, aprobada por Certificado N° 49.147.

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

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

07  
AG



DISPOSICIÓN N.º **3548**

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Que a fojas 152 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LANTUS / INSULINA GLARGINA, aprobada por Certificado N° 49.147 y Disposición N° 5723/00, propiedad de la firma SANOFI – AVENTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 89 a 110, 113 a 134 y 137 a 158.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5723/00 los prospectos autorizados por las fojas 89 a 110, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

57  
JG



DISPOSICIÓN N° **3548**  
"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.147 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005614-11-8

DISPOSICION N° **3548**

js

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

*js*



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3548**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.147 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANOFI – AVENTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LANTUS / INSULINA GLARGINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 100UI/ML.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5723/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005104-00-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7185/10.-	Prospectos de fs. 89 a 110, 113 a 134 y 137 a 158, corresponde desglosar de fs. 89 a 110.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANOFI – AVENTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.147 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....19 MAY 2011.....,del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-005614-11-8

DISPOSICIÓN N° **3 5 4 8**

js

DR. OTTO A. ORSINGHER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE PROSPECTO****LANTUS®  
INSULINA GLARGINA 100 UI/ml  
Solución inyectable S.C.**

- Lapicera prellenada descartable SoloStar® con 3 ml
- Cartucho con 3 ml para uso con aplicador de insulinas
- Frasco ampolla con 5 y 10 ml

Industria alemana

Venta bajo receta

**COMPOSICIÓN**

Cada mililitro de solución inyectable (en cartucho y lapicera descartable) contiene:  
 Insulina glargina: 3,6378 mg (equivalentes a 100 UI de insulina recombinante humana).  
 Excipientes: ácido clorhídrico 0,500 mg; cloruro de cinc 0,0626 mg; hidróxido de sodio 0,100 mg; m-cresol 2,7 mg; glicerol 85% 20 mg; agua para inyectables 976,9996 mg.

Cada mililitro de solución inyectable en frasco-ampolla contiene:  
 Insulina glargina: 3,637 mg (equivalentes a 100 UI de insulina recombinante humana).  
 Excipientes: ácido clorhídrico concentrado 0,500 mg; cloruro de cinc 0,0626 mg; hidróxido de sodio 0,100 mg; m-cresol 2,7 mg; polisorbato 20: 0,0200 mg; Glicerol 85% 20,0 mg; agua para inyectables 976,9996 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

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

**INDICACIONES**

Diabetes Mellitus, cuando el tratamiento con insulina sea requerido.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y FARMACODINAMIA**

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

**a) FARMACODINAMIA**

La insulina glargina es un análogo de la insulina humana, diseñada para presentar una baja solubilidad en pH neutro. Con pH 4 (como en la solución inyectable Lantus®) es completamente soluble.

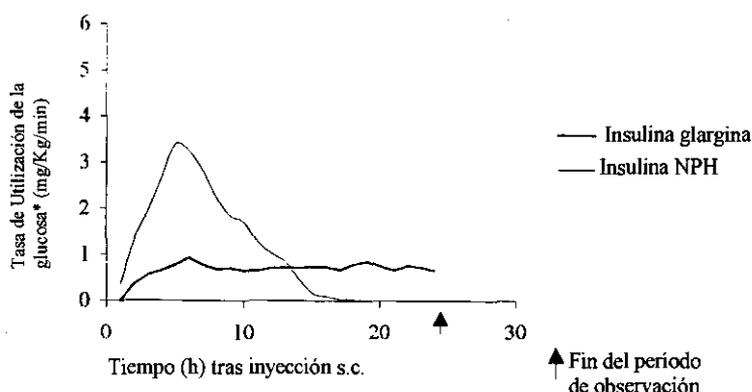
Tras su inyección en el tejido subcutáneo, la solución ácida se neutraliza y se forman microprecipitados de los que se liberan continuamente pequeñas cantidades de insulina glargina (lo que da origen a un perfil concentración/tiempo predecible, uniforme, sin picos y con duración prolongada de acción).

En estudios de farmacología clínica, el uso intravenoso de insulina glargina e insulina humana demostró que eran equipotentes cuando se las administraba en las mismas dosis.

En estudios de clampeo euglucémico llevados a cabo con sujetos sanos o pacientes con diabetes tipo 1, el inicio de la acción de la insulina glargina subcutánea fue más lento que con la insulina humana NPH, su perfil de efecto fue uniforme y sin picos y la duración del efecto fue prolongada. El gráfico que sigue a continuación muestra resultados provenientes de un estudio en pacientes. El tiempo medio transcurrido desde la inyección de la droga

hasta la terminación de su efecto farmacológico fue de 14,5 horas para la insulina NPH mientras que el tiempo medio para la insulina glargina fue de 24 horas. En este punto, la mayoría de los pacientes tratados con insulina glargina seguía presentando una respuesta, lo que indica una duración aún más prolongada de la acción.

**Figura 1. Perfil de actividad en pacientes con diabetes Tipo 1**



\* determinado como cantidad de glucosa infundida para mantener niveles plasmáticos constantes de glucosa (valores medios por hora).

La duración más prolongada de la acción de la insulina glargina guarda relación directa con su velocidad de absorción más lenta y justifica su administración una vez al día. La evolución temporal de la acción de la insulina y de análogos de insulina tales como la insulina glargina puede variar considerablemente de una persona a otra o en una misma persona pero, debido a la ausencia de un pico, es menos variable en la insulina glargina que en la insulina NPH.

Un estudio de clampeo euglucémico en voluntarios sanos demostró menor variabilidad intraindividual (día a día) en el perfil farmacodinámico de insulina glargina comparada con insulina humana ultralenta.

#### Estudios de eficacia

La eficacia global de la insulina glargina (administrada una vez al día) sobre el control metabólico, se comparó con la de la insulina humana NPH (administrada una vez al día y dos veces al día) en estudios abiertos, con selección al azar, paralelos, con control activo, de 2327 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 1563 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En general, la insulina glargina mantuvo o mejoró el nivel de control glucémico, determinado sobre la base de la hemoglobina glicosilada y la glucemia en ayunas. Además, comparados con los pacientes tratados con insulina humana NPH, el número de pacientes tratados con insulina glargina que registró algún episodio hipoglucémico fue menor.

**Diabetes Tipo 1 en adultos (ver la Tabla 1).** En estudios fase III, los pacientes con diabetes tipo 1 (n=1119) se asignaron al azar al tratamiento basal-en bolo con Lantus® una vez al día o a insulina humana NPH una o dos veces al día y se trataron durante 28 semanas. Se administró insulina humana regular antes de cada comida. Lantus® se administró al acostarse. La insulina humana NPH se administró una vez al día (al

acostarse) o dos veces al día (a la mañana y al acostarse). Lantus® tuvo un efecto más prolongado de reducción de la glucosa en ayunas que la insulina humana NPH administrada dos veces al día, pero fue comparable a la insulina humana NPH dos veces al día en su efecto sobre la hemoglobina glicosilada y la incidencia de hipoglucemia nocturna y severa. Comparado con la insulina humana NPH una vez al día, Lantus® tuvo un efecto similar sobre la glucosa en ayunas y la hemoglobina glicosilada. Sin embargo, fueron menos los pacientes tratados con Lantus® que registraron un episodio hipoglucémico severo después de la dosificación inicial a partir del mes 2 del estudio (0,9% vs. 5,6%,  $p < 0,05$ ), y menos pacientes registraron un episodio hipoglucémico nocturno (11,0% vs. 21,3%,  $p < 0,05$ ). La hipoglucemia se registró con frecuencia similar durante el primer mes de los estudios después de iniciar el tratamiento con Lantus® comparado con insulina humana NPH.

En otro estudio Fase III, los pacientes con diabetes tipo 1 ( $n=619$ ) se trataron durante 16 semanas con un régimen de insulina basal-en bolo, donde se usó insulina lispro antes de cada comida. Lantus® se administró una vez al día al acostarse y la insulina humana NPH se administró una o dos veces al día. Lantus® tuvo un efecto hipoglucemiante superior a la insulina humana NPH administrada dos veces al día. Lantus® y la insulina humana NPH tuvieron un efecto similar sobre la hemoglobina glicosilada y un número similar de pacientes que registraron un episodio hipoglucémico.

**Diabetes Tipo 2 (ver la Tabla 1).** En un estudio Fase III ( $n=570$ ) Lantus® se evaluó durante 52 semanas como parte de un régimen de tratamiento combinado de insulina y agentes antidiabéticos orales (una sulfonilurea, metformina, acarbosa o combinaciones de estas drogas). Lantus® administrado una vez al día al acostarse resultó ser tan efectivo como la insulina humana NPH administrada una vez al día al acostarse en la reducción de hemoglobina glicosilada y glucosa en ayunas. Sin embargo, menos pacientes tratados con Lantus® registraron algún episodio hipoglucémico nocturno tras la dosificación inicial a partir del mes 2 del estudio. Esta ventaja de Lantus® fue más pronunciada en el subgrupo de pacientes que no habían sido tratados anteriormente con insulina (Lantus®: 9,5%, insulina humana NPH: 22,8%;  $p < 0,05$ ).

En otro estudio Fase III en pacientes con diabetes tipo 2 que no usaban agentes antidiabéticos orales ( $n=518$ ), se evaluó durante 28 semanas un régimen basal-en bolo de Lantus® una vez al día al acostarse o insulina humana NPH administrada una o dos veces al día. Se usó insulina humana regular antes de las comidas según las necesidades. Lantus® tuvo una eficacia similar a la insulina humana NPH, ya sea una o dos veces al día, en la reducción de hemoglobina glicosilada y glucosa en ayunas. Sin embargo, menos pacientes tratados con Lantus® registraron hipoglucemia nocturna a partir del mes 2 del estudio, comparados con los pacientes tratados con insulina humana NPH dos veces al día (29,8% vs. 39,7%,  $p=0,0582$ ).

**Diabetes Tipo 1 en niños (ver Tabla 2).** En un estudio clínico controlado (estudio 3003), con selección al azar, pacientes pediátricos (rango de edades entre 6 y 15 años) con diabetes tipo 1 ( $n=349$ ) fueron tratados durante 28 semanas con régimen basal-en bolo donde fue usada insulina regular antes de cada comida. Lantus® se administró una o dos veces diarias al acostarse y la insulina humana NPH se administró una o dos veces diarias. Se observaron efectos similares sobre la hemoglobina glicosilada y la incidencia de hipoglucemia en ambos grupos en tratamiento.

#### Tabla 1. Resumen de los resultados principales de los estudios clínicos

ULTIMA REVISIÓN: CCDS V11\_LANTUS\_sav012/Febr11 -

Aprobado por Disposición N°

Página 3 de 23

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

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Hernán Estevez  
Farmacéutico - M.N. 13.535

## Diabetes Mellitus Tipo 1 en adultos

Población de diabéticos	Tratamiento	n <sup>a</sup>	Media al final del estudio (cambio medio respecto del valor basal)		% de pacientes	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glucemia en ayunas (mg/dl) <sup>b</sup>	Hipoglucemia nocturna <sup>c</sup>	Hipoglucemia severa <sup>d</sup>
<b>Uso previo del régimen de inyección basal una vez al día</b>						
con insulina humana regular	1x Lantus®	222	7,98 (0,01)	152,8 (-16,7)	11,0% <sup>g</sup>	0,9% <sup>g</sup>
	1x insulina humana NPH	218	7,95 (-0,05)	147,6 (-21,8)	21,3%	5,6%
con insulina lispro	1x Lantus®	73	7,11 (-0,25)	144,2 (-26,5)	6,8%	2,7%
	1x insulina humana NPH	69	7,46 (-0,23)	155,9 (-17,1)	9,0%	4,5%
<b>Uso previo del régimen de inyección basal más de una vez al día</b>						
con insulina humana regular	1x Lantus®	334	7,77 (0,06)	143,1 (23,6) <sup>g</sup>	18,9%	3,4%
	2x insulina humana NPH	345	7,69 (-0,05)	155,9 (-13,0)	21,6%	4,4%
con insulina lispro	1x Lantus®	237	7,66 (-0,03)	144,4 (-30,6) <sup>g</sup>	9,9%	0,9%
	2x insulina humana NPH	240	7,64 (-0,05)	162,9 (-9,9)	10,0%	0,4%

## Diabetes Mellitus Tipo 2

Población de diabéticos	Tratamiento	n <sup>a</sup>	Media al final del estudio (cambio medio respecto del valor basal)		% de pacientes	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glucemia en ayunas (mg/dl) <sup>b</sup>	Hipoglucemia nocturna <sup>e</sup>	Hipoglucemia severa <sup>f</sup>
<b>Insulina en combinación con agentes antidiabéticos orales</b>						
Sin uso previo de insulina	1x Lantus®	222	8,34 (-0,65)	126,5 (-59,4)	9,5% <sup>g</sup>	1,8%
	1x insulina humana NPH	204	8,24 (-0,63)	129,4 (-56,0)	22,8%	0,5%
Uso previo de insulina	1x Lantus®	67	9,05 (0,31)	128,0 (-19,6)	19,4%	0,0%
	1x insulina humana NPH	77	9,10 (0,42)	129,4 (-20,0)	23,7%	2,6%
<b>Insulina sin agentes antidiabéticos orales</b>						
Uso previo de insulina basal una vez al día	1x Lantus®	52	8,07 (-0,34)	153,0 (-15,1)	13,7%	0,0%
	1x insulina humana NPH	48	7,92 (-0,45)	142,9 (-22,3)	25,0%	0,0%
Uso previo de insulina basal más de una vez al día	1x Lantus®	207	8,15 (-0,44)	138,8 (-25,4)	29,8%	0,5%
	2x insulina humana NPH	211	7,96 (-0,61)	144,9 (-20,3)	37,9%	2,4%

Tabla 2. Diabetes Mellitus Tipo 1 en niños

Población de diabéticos	Tratamiento	n <sup>a</sup>	Media al final del estudio (cambio medio respecto del valor basal)		% de pacientes	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glucemia en ayunas (mg/dl) <sup>b</sup>	Hipoglucemia nocturna <sup>e</sup>	Hipoglucemia severa <sup>f</sup>
<b>Uso previo de un régimen de inyección basal de una dosis diaria</b>						
con insulina	1x Lantus®	106	9,15 (0,52)	179,8 (-23,2)	3,8% <sup>g</sup>	8,6%

regular humana	1x insulina humana NPH	98	9,26 (0,41)	189,2 (-14,0)	6,5%	4,3%
<b>Uso previo de un régimen de inyección basal de más de una dosis diaria</b>						
con insulina regular humana	1x Lantus®	68	8,55 (0,05)	159,7 (-22,1)	5,9% <sup>g</sup>	10,3% <sup>g</sup>
	1x insulina humana NPH	77	8,86 (0,21)	171,0 (-6,3)	1,8%	7,0%

- a. Número de pacientes distribuidos al azar y tratados
- b. Conversión de glucemia en ayunas, mmol/l x 18 = mg/dl
- c. Porcentaje de pacientes con diabetes tipo 1 que experimentó hipoglucemia nocturna; definida como eventos que se produjeron durante el sueño entre la administración de insulina al acostarse y la glucemia en ayunas; con una glucemia <36 mg/dl (2,0 mmol/l); desde el mes 2 hasta finalizar el estudio.
- d. Porcentaje de pacientes con diabetes tipo 1 que experimentó hipoglucemia severa; definida como eventos que requirieron asistencia de otra persona; con una glucemia <36 mg/dl (2,0 mmol/l); desde el mes 2 hasta finalizar el estudio.
- e. Porcentaje de pacientes con diabetes tipo 2 que experimentó hipoglucemia nocturna; definida como eventos que se produjeron durante el sueño entre la administración de insulina al acostarse y la glucemia en ayunas; desde el mes 2 hasta finalizar el estudio.
- f. Porcentaje de pacientes con diabetes tipo 2 que experimentó hipoglucemia severa; definida como eventos que requirieron asistencia de otra persona; desde el mes 2 hasta finalizar el estudio
- g. p<0,05; Lantus® comparado con insulina humana NPH

**Dosificación diaria flexible**

La seguridad y la eficacia de Lantus® administrada antes del desayuno, antes de la cena o al retirarse a dormir a la noche fueron evaluadas en un estudio clínico de larga duración, con selección al azar y controlado. En este estudio en pacientes con diabetes tipo 1 (Estudio G, n=378), que fueron también tratados con insulina lispro en la comidas, Lantus® administrada a diferentes horas del día produjo un control glucémico equivalente al de su administración al acostarse (ver Tabla 3).

La seguridad y la eficacia de Lantus® administrada antes del desayuno o antes de retirarse a dormir fueron también evaluadas en un estudio clínico prolongado, con selección al azar y activo-controlado (Estudio H, n=697) realizado en pacientes con diabetes tipo 2 que ya no podían tratarse adecuadamente con terapia oral. Todos los pacientes de este estudio también recibieron 3 mg diarios de glimepirida. Lantus® administrada antes del desayuno fue al menos tan efectiva en la producción del descenso de la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) como lo fue Lantus® administrada al retirarse a dormir o insulina humana NPH administrada al retirarse a dormir (ver Tabla 3), **ver a continuación**

**Tabla 3.  
Dosificación flexible de Lantus®  
en Diabetes Mellitus tipo 1 (Estudio G) y tipo 2 (Estudio H)**

Duración del tratamiento	Estudio G: 24 semanas			Estudio H: 24 semanas		
Trat. en combinación con:	Insulina lispro			Glimepirida		
	Lantus® Desayuno	Lantus® Cena	Lantus® Al acostarse	Lantus® Desayuno	Lantus® Cena	Lantus® Al acostarse

Cantidad de sujetos tratado (ITT*)	112	124	128	234	226	227
<b>HbA1c</b>						
Promedio basal	7,56	7,53	7,61	9,13	9,07	9,09
Promedio final	7,39	7,42	7,57	7,87	8,12	8,27
Cambio promedio respecto del basal	-0,17	-0,11	-0,04	-1,26	-0,95	-0,82
<b>Dosis basal de insulina (UI)</b>						
Promedio final	27,3	24,6	22,8	40,4	38,5	36,8
Cambio promedio respecto del basal	5,0	1,8	1,5	---	---	---
Dosis total de insulina (UI)	-----// NA**					
Promedio final	53,3	54,7	51,5	---	---	---
Cambio promedio respecto del basal	1,6	3,0	2,3	---	---	---

\* Intención de tratar /// \*\* No aplicable

### Retinopatía diabética

El efecto de Lantus® sobre la retinopatía diabética fue evaluado en un gran estudio controlado con NPH de 5 años de duración en el que se investigó la progresión de la retinopatía por medio de fotografía del fondo de ojo utilizando el protocolo de clasificación del Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía diabética (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)). La evaluación principal en este estudio fue la progresión por 3 o más pasos en la escala de ETDRS en el punto final del estudio. Los resultados de este análisis para ambas poblaciones (por-protocolo y por intención de tratar) se muestran en la tabla de abajo e indican la no inferioridad de Lantus® frente a NPH en la progresión de la retinopatía diabética al ser evaluado por este punto final.

**Número de pacientes (%) con progresión de 3 o más pasos en la escala de ETDRS en el punto final.**

	Lantus® (%)	NPH (%)	Diferencia <sup>a,b</sup> (SE)	IC del 95 % para la diferencia
<b>Por protocolo</b>	<b>53/ 374 (14,2%)</b>	<b>57/ 363 (15,7%)</b>	<b>-1,98% (2,57%)</b>	<b>-7,02% a 3,06%</b>
<b>Intención de tratar</b>	<b>63/ 502 (12,5%)</b>	<b>71/ 487 (14,6%)</b>	<b>-2,10 % (2,14%)</b>	<b>-6,29% a 2,09%</b>

IC: intervalo de confianza

a: diferencia: Lantus® - NPH

b: utilizando un modelo lineal generalizado (SAS GENMOD) con estratos de HbA1c basal y con tratamiento como las variables independientes clasificadas, y con distribución binomial y función de vínculo de identidad.

### Efectos psicológicos

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tratados con regímenes que incluían insulina glargina manifestaron una satisfacción considerablemente mayor con el tratamiento que los pacientes tratados con regímenes que incluían insulina NPH (Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento de la Diabetes).

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

ULTIMA REVISIÓN: CCDS V11\_LANTUS\_sav012/Febr11 -

Aprobado por Disposición N°

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Hernán Estevez  
Farmacéutico - M.B. - 13.585  
Página 6 de 23

**b) FARMACOCINÉTICA**

Después de la inyección subcutánea de insulina glargina en sujetos sanos y pacientes diabéticos, las concentraciones séricas de insulina indicaron una absorción más lenta y mucho más prolongada y una ausencia de picos al comparar con insulina humana NPH. Las concentraciones fueron, por lo tanto, coincidentes con el perfil de la actividad farmacodinámica de insulina glargina en función del tiempo.

Tras la inyección subcutánea de 0,3 UI/kg de insulina glargina en pacientes diabéticos, se comprobó un perfil concentración-tiempo uniforme; esto está reflejado también en el amplio rango de los valores de  $t_{max}$  (entre 1,5 y 22,5 horas) comparado con NPH (2,5 a 10,0 horas).

Cuando se las administró por *vía intravenosa*, los perfiles de concentración y la vida media de eliminación aparente de insulina glargina e insulina humana fueron comparables.

No se observaron diferencias relevantes en los niveles de insulina sérica tras la administración de insulina glargina en el abdomen, el muslo o la región deltoidea.

La insulina glargina presenta una menor variabilidad intrasujeto e intersujetos en el perfil farmacocinético, comparada con la insulina humana ultralenta.

Un estudio sobre la degradación de insulina glargina en el hombre indicó que, en el depósito subcutáneo, la insulina glargina es parcialmente metabolizada en el carboxilo terminal de la cadena B, formándose los metabolitos activos M1 (21A-Gli-insulina) y M2 (21A-Gli-des-30B-Tir-insulina). Al igual que en el tejido subcutáneo, se observan en plasma insulina glargina intacta y productos de degradación.

**Edad y sexo:** se carece de información sobre el efecto de la edad y el sexo sobre la farmacocinética de insulina glargina. Sin embargo, en estudios clínicos de gran envergadura, los análisis de subgrupos basados en la edad y el sexo no sugirieron diferencia alguna de seguridad y eficacia en los pacientes tratados con insulina glargina respecto de la totalidad de la población del estudio. Lo mismo es válido para los pacientes tratados con NPH.

**Tabaquismo:** en los estudios clínicos, un análisis de subgrupos no demostró diferencia alguna en la seguridad y eficacia de insulina glargina entre el grupo de fumadores y la población total del estudio. Lo mismo es válido para la insulina NPH.

**Obesidad:** en los estudios clínicos, un análisis de subgrupos basado en el Índice de Masa Corporal (IMC) no demostró diferencia alguna en la seguridad y eficacia de insulina glargina en este grupo de pacientes comparado con la población total del estudio. Lo mismo es válido para la insulina NPH.

**Deterioro renal:** no estudiado (ver "Precauciones y advertencias").

**Deterioro hepático:** no estudiado (ver "Precauciones y advertencias").

**POSICIÓN DE ACCIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Insulina glargina es un nuevo análogo de insulina humana recombinante, equipotente a la insulina humana. Presenta un perfil hipoglucemiante sin picos y con una duración prolongada de la acción.

**En adultos** puede administrarse en cualquier momento del día, pero siempre a la misma hora cada día.

**En niños** solo fue estudiada la administración por la noche.

Los niveles glucémicos deseados así como las dosis y los intervalos de las medicaciones antidiabéticas deben determinarse y ajustarse individualmente.

Pueden ser necesarios ajustes de dosis, por ejemplo si cambian el peso o el estilo de vida del paciente, si se modifican los intervalos de la dosificación o si aparecen circunstancias que puedan incrementar la susceptibilidad a la hipo- e hiperglucemia (ver "Precauciones y

advertencias"). Cualquier cambio en la dosificación de insulina debe ser hecho con cautela y con supervisión médica.

Lantus® no está indicada para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. En este caso debería preferirse una insulina intravenosa de acción corta.

En los regímenes basales de inyección en bolo, normalmente un 40 a 60% de la dosis diaria se administra como insulina glargina para cubrir las necesidades basales de insulina.

En un estudio clínico con pacientes diabéticos tipo 2 tratados con agentes antidiabéticos orales, el tratamiento combinado se inició con una dosis de 10 UI de insulina glargina una vez al día y se ajustó luego individualmente el régimen de tratamiento.

Se recomienda el control de la glucosa sanguínea en todos los pacientes con diabetes.

- **Uso pediátrico**

El perfil de seguridad para pacientes menores de 18 años es similar al perfil de seguridad en pacientes mayores de 18 años. No hay datos sobre seguridad disponibles en estudios clínicos en pacientes menores de 6 años.

- **Uso en personas mayores**

Para evitar reacciones hipoglucémicas, se recomienda ser moderado al establecer la dosificación inicial, los incrementos de dosis y la dosis de mantenimiento en personas mayores con diabetes.

- **Cambio desde otra insulina a Lantus®**

Cuando se pasa de un régimen de tratamiento con una insulina de acción intermedia o con otra de acción prolongada a un régimen con Lantus®, es posible que deban ajustarse la cantidad y los intervalos de administración de una insulina de acción corta o de un análogo de insulina de acción rápida o de la dosis de cualquier medicamento antidiabético oral.

En estudios clínicos, cuando los pacientes se transfirieron de un régimen de administración una vez al día de insulina NPH o insulina ultralenta a Lantus® una vez al día, en general no se modificó la dosis inicial (es decir, cantidad de Unidades Internacionales – UI - de Lantus® por día equivalente a UI de insulina NPH).

En estudios en los que los pacientes se transfirieron de insulina NPH dos veces al día a Lantus® una vez al día, para disminuir el riesgo de hipoglucemia la dosis inicial (UI) se redujo habitualmente en aprox. 20% (en comparación con la cantidad diaria total de UI de insulina NPH) y luego se ajustó sobre la base de la respuesta del paciente.

Se recomienda un programa de estricto monitoreo metabólico bajo supervisión médica durante la transferencia y en las primeras semanas posteriores a esta. Al igual que con todos los análogos de insulina, esto es particularmente aplicable a pacientes que - debido a anticuerpos a la insulina humana - requieren dosis elevadas de insulina y cuya respuesta a ella puede experimentar una notable mejoría con insulina glargina.

Al mejorar el control metabólico y dada la mayor sensibilidad a la insulina resultante (reducción de las necesidades de insulina), pueden tomarse necesarios mayores ajustes de las dosis de Lantus® y otras insulinas o fármacos antidiabéticos orales del régimen.

- **Administración**

**Revisar antes de usar. Solo debe utilizarse si la solución es límpida e incolora, sin partículas visibles y si su consistencia es acuosa.**

**Lantus® es una solución límpida, no una suspensión. Como tal, no requiere resuspensión antes de su uso.**

Lantus® se administra mediante inyección en el tejido subcutáneo. Lantus® no está destinado a la administración intravenosa.

La duración prolongada de la actividad de insulina glargina depende de su inyección en el espacio subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea habitual puede provocar hipoglucemia severa.

Al igual que con todas las insulinas, los lugares de inyección dentro de una misma zona (abdomen, muslo o región deltoidea) deben rotarse entre una aplicación y otra.

No existen diferencias de absorción de la insulina glargina entre las zonas de inyección subcutánea abdominal, deltoidea o glútea. Al igual que en todas las insulinas, la velocidad de absorción y, en consecuencia, el inicio y la duración de la acción pueden verse afectados por el ejercicio y otras variables.

Para lapicera Solostar®: ver instrucciones de uso al final del texto.

Para lápiz jeringa OptiSet®: ver instrucciones de uso al final del texto.

Para frasco-ampolla: utilizar la técnica de inyección que le fue indicada por el profesional.

Para cartucho: utilizar la técnica de inyección que le fue indicada por el profesional.

- **Mezcla, dilución**

Lantus® no debe mezclarse con ninguna otra insulina. La mezcla puede modificar el perfil de tiempo/acción de Lantus® y provocar precipitación.

Lantus® no debe diluirse. Su dilución puede modificar el perfil de tiempo/acción de Lantus®.

### CONTRAINDICACIONES

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

### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

- **Generales**

La insulino terapia requiere generalmente la capacidad de manejar correctamente la diabetes por uno mismo. Esto incluye el monitoreo de la glucemia, una técnica de inyección apropiada y el manejo de la hipoglucemia e hiperglucemia. Debe instruirse a los pacientes sobre las medidas a adoptar en dichos casos. Además, debe instruirse a los pacientes en el manejo de situaciones especiales, tales como una dosis de insulina insuficiente u omitida, la administración accidental de una dosis mayor de insulina, un consumo insuficiente de alimentos o el hecho de saltarse comidas. El grado de participación del paciente en el manejo de su diabetes es variable y generalmente es determinado por el médico.

El tratamiento insulínico requiere un estado de alerta constante a la posibilidad de hiperglucemia e hipoglucemia. Los pacientes y sus relaciones cercanas deben conocer las medidas a adoptar en presencia de hiperglucemia o hipoglucemia o cuando se sospeche alguna de ellas, y deben saber cuándo informar a un médico.

En caso de control insuficiente de la glucemia o de una tendencia a episodios de hiperglucemia o hipoglucemia, antes de considerar un ajuste de la dosis, debe investigarse el cumplimiento del paciente con el régimen insulínico prescrito, los lugares de inyección y las técnicas de inyección adecuadas, el manipuleo de dispositivos de inyección y demás factores relevantes.

- **Hipoglucemia**

Última Revisión: CCDS V11\_LANTUS\_sav012/Febr11 -

Aprobado por Disposición N°

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

Página 9 de 23  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Hernán Estevez  
Farmacéutico - M.N. 12.585  
Co-Director Técnico

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 los trata con fotocoagulación (riesgo de amaurosis transitoria como consecuencia de hipoglucemia).

En un estudio clínico, los síntomas de hipoglucemia o las respuestas hormonales contrarregulatorias fueron similares tras la administración intravenosa de insulina glargina e insulina humana, ambas en voluntarios sanos y pacientes con diabetes tipo 1.

Sin embargo, en determinadas circunstancias -al igual que con todas las insulinas- los síntomas de aviso de la hipoglucemia pueden cambiar, ser menos pronunciados o desaparecer, por ejemplo:

- cuando el control glucémico presenta una notable mejoría,
- cuando la hipoglucemia se desarrolla gradualmente,
- en pacientes de edad avanzada,
- en presencia de una neuropatía autónoma,
- en pacientes con una larga historia de diabetes,
- en pacientes que padecen una enfermedad psiquiátrica,
- en pacientes tratados concomitantemente con determinadas drogas (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,
- consumo de alcohol,
- determinados trastornos endocrinos no compensados y
- tratamiento concomitante con determinados medicamentos.

En pacientes con deterioro renal, las necesidades de insulina pueden reducirse debido a la reducción del metabolismo insulínico. En las personas de edad avanzada, el progresivo

deterioro de la función renal puede provocar una reducción constante de las necesidades de insulina.

En pacientes con deterioro hepático severo, las necesidades de insulina pueden disminuir debido a la reducida capacidad de gluconeogénesis y a la reducción del metabolismo insulínico.

En general, la hipoglucemia puede corregirse mediante la ingestión inmediata de carbohidratos. Para que pueda llevarse a cabo inmediatamente la acción correctiva, los pacientes deben llevar siempre consigo, como mínimo, 20 gramos de carbohidratos.

- **Enfermedad intercurrente**

Toda enfermedad intercurrente requiere una intensificación del monitoreo metabólico. En muchos casos, están indicados los análisis de orina para la determinación de cuerpos cetónicos y con frecuencia es necesario un ajuste de la dosis de insulina. El requerimiento insulínico está, a menudo, incrementado. En pacientes con diabetes tipo 1, debe mantenerse el suministro de carbohidratos 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.

- **Lapiceras a utilizarse con los cartuchos**

Los cartuchos de Lantus® deben ser utilizados con las siguientes lapiceras: Optipen, Autopen 24 y ClikSTAR, y no deben utilizarse con otras lapiceras reutilizables debido a que la exactitud de la dosis ha sido establecida únicamente con las lapiceras mencionadas.

### **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.

### **INTERACCIONES**

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

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

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

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

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

#### **EMBARAZO**

No existen estudios clínicos bien controlados del uso de insulina glargina en mujeres embarazadas. A través de farmacovigilancia post comercialización, un número limitado de exposiciones durante el embarazo indican la ausencia de efectos adversos de la insulina glargina sobre el embarazo o sobre la salud del feto o del recién nacido. Hasta el momento no se dispone de otros datos epidemiológicos de relevancia. Los estudios en animales, con dosis de 6 a 40 veces las dosis humanas, no sugieren efectos perjudiciales directos sobre el embarazo.

Es esencial que las pacientes con diabetes preexistente o gestacional mantengan un buen control metabólico durante el embarazo.

Las necesidades de insulina pueden reducirse durante el primer trimestre y generalmente aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Inmediatamente después del parto, las necesidades de insulina declinan rápidamente. Un cuidadoso monitoreo del control glucémico es esencial en estas pacientes.

Las pacientes diabéticas deben informar a su médico si están embarazadas o si tienen la intención de quedar embarazadas.

#### **LACTANCIA**

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

#### **CARCINOGENESIS**

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad de dos años de duración en ratas y ratones. Los resultados no sugieren riesgo alguno para los seres humanos.

#### **MUTAGENICIDAD**

La insulina glargina no fue mutagénica en ensayos destinados a detectar mutaciones genéticas en bacterias y células de mamíferos (prueba de Ames y HGPRT) y en ensayos destinados a la detección de aberraciones cromosómicas (Citogenética *in vitro* en células V79 e *in vivo* en hámsters chinos).

#### **TERATOGENICIDAD Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD**

En un estudio de embriotoxicidad en ratas, se observó hipoglucemia pero ausencia de toxicidad materna. La insulina glargina no resultó embriotóxica ni teratogénica.

En un estudio de embriotoxicidad en conejos, se observaron toxicidad materna (shock hipoglucémico, muertes intrauterinas) y toxicidad embriofetal, debidas a hipoglucemia, incluyendo anomalías individuales en los grupos tratados con dosis medias y elevadas. Efectos similares se obtuvieron con una insulina comercial de acción intermedia.

En un estudio combinado de fertilidad y toxicidad prenatal y postnatal en ratas, se observó toxicidad materna debido a hipoglucemia dosis-dependiente. Se produjeron algunas muertes, con la consiguiente reducción en la tasa de crianza, solamente en el grupo tratado con la dosis elevada. Efectos similares se obtuvieron con una insulina comercial de acción intermedia.

#### **INMUNOGENICIDAD**

Los estudios de inmunogenicidad estándar llevados a cabo en cerdos, conejos y cobayos indicaron un potencial inmunogénico similar o inferior de la insulina glargina comparada con la insulina humana en estas especies.

#### **EMPLEO EN INSUFICIENTES HEPÁTICOS O RENALES.**

Ver "Precauciones y advertencias".

ULTIMA REVISIÓN: CCDS V11\_LANTUS\_sav012/Febr11 -

Aprobado por Disposición N°

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Hernán Estévez  
Farmacéutico - M.N. 13.585  
Co-Director Técnico

Página 12 de 23

**REACCIONES ADVERSAS****• Hipoglucemia**

Puede presentarse hipoglucemia, en general la reacción adversa más frecuente del tratamiento insulínico, cuando la dosis de insulina es demasiado elevada en relación con el requerimiento insulínico.

Al igual que con todas las insulinas, los ataques hipoglucémicos severos, especialmente cuando son recurrentes, pueden provocar daño neurológico. Los episodios hipoglucémicos prolongados o severos pueden poner en riesgo la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápida es la reducción de la glucemia, tanto más pronunciado es el fenómeno de la contrarregulación y sus síntomas.

Ver la incidencia de hipoglucemia en los estudios clínicos en las tablas de la sección Farmacodinamia.

**• Ojos**

Un cambio pronunciado en el control glucémico puede provocar deterioro temporario de la visión, debido a una alteración temporaria en la turgencia y el índice de refracción del cristalino.

Un mejor control glucémico de largo plazo reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, al igual que en todos los regímenes insulínicos, la intensificación del tratamiento insulínico con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada con un agravamiento temporario de la retinopatía diabética.

En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se los trata con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos severos pueden provocar amaurosis transitoria. (Ver los resultados del estudio de retinopatía en la sección de Farmacodinamia).

**• Lipodistrofia**

Al igual que con cualquier tratamiento insulínico, puede presentarse lipodistrofia en el lugar de inyección y retardar la absorción de insulina. En estudios clínicos, se observó lipohipertrofia en 1 a 2% de los pacientes tratados con regímenes que incluían insulina glargina, mientras que la lipoatrofia fue muy poco frecuente. Una rotación continua del lugar de inyección dentro de una zona dada puede contribuir a reducir o prevenir estas reacciones.

**• Reacciones en el lugar de inyección y reacciones alérgicas**

En estudios clínicos, con regímenes que incluían insulina glargina, se observaron reacciones en el lugar de la inyección en 3 a 4% de los pacientes. Al igual que con cualquier tratamiento insulínico, dichas reacciones incluyen enrojecimiento, dolor, picazón, urticaria, hinchazón e inflamación. La mayoría de las reacciones menores a la insulina suele resolverse en el término de unos pocos días a unas pocas semanas.

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato son muy poco frecuentes. Tales reacciones a la insulina (inclusive insulina glargina) o a los excipientes pueden, por ejemplo, estar asociadas con reacciones cutáneas, angioedema, broncoespasmo e hipotensión y shock, y pueden poner en riesgo la vida.

**• Otras reacciones**

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos a la insulina. En estudios clínicos, se observaron anticuerpos que presentaban una reacción cruzada con la insulina humana y la insulina glargina con incidencias similares en los grupos tratados con NPH y con insulina glargina. En casos aislados, la presencia de dichos

anticuerpos puede requerir un ajuste de la dosis de insulina a fin de corregir una tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

La insulina puede provocar, en casos muy poco frecuentes, retención de sodio y edema, especialmente cuando un mal control metabólico previo experimenta una mejoría debido a la intensificación del tratamiento insulínico.

Se han informado errores de medicación en los cuales otras insulinas, particularmente de acción corta, han sido accidentalmente administradas en lugar de insulina glargina.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

#### **Síntomas**

Un exceso de insulina en relación con la ingestión de alimento, el gasto de energía o ambos, puede dar lugar a una hipoglucemia severa y a veces prolongada, con riesgo para la vida.

#### **Tratamiento**

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

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

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

### **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto puede necesitar leerlo nuevamente.**

#### **Clasificación**

Análogo de insulina humana

#### **Indicaciones**

Diabetes mellitus, cuando se requiere tratamiento con insulina. Este medicamento debe ser usado sólo por indicación de su médico.

#### **Advertencias y Precauciones**

Antes de usar este medicamento debe sopesarse los riesgos y los beneficios en su uso, los que deben ser discutidos entre Ud. Y su médico. Principalmente debe considerar los aspectos siguientes:

a) El cambio de otro tipo de insulina a insulina glargina humana recombinante puede requerir un cambio de dosificación, situación que debe ser evaluada por su médico tratante.

b) Alergias: usted debe comunicar a su médico si alguna vez ha presentado una reacción alérgica a este medicamento o a alguna sustancia, ya sea alimentos, preservantes, colorantes, saborizantes u otros medicamentos.

- c) Embarazo: Ud. debe comunicar a su médico si está embarazada o desea estarlo. Es esencial que los pacientes con diabetes preexistente o gestacional mantengan un buen control metabólico durante el embarazo.
- d) Lactancia: Ud. debe conversar con el médico acerca de la conveniencia del uso de este producto mientras esté amamantando. No se sabe si insulina glargina humana recombinante pasa a la leche materna. No obstante la dosificación del medicamento o su dieta pueden requerir un ajuste.
- e) Niños: Hasta ahora no se ha evaluado la seguridad y eficacia de este medicamento en niños menores de 6 años.
- f) Consumo de bebidas alcohólicas: el consumo de bebidas alcohólicas puede causar un marcado descenso de la glucosa en la sangre. Consulte a su médico.
- g) Sus familiares necesitan saber cómo prevenir efectos adversos o poder ayudar en caso que éstos se presenten. También, los pacientes con diabetes pueden necesitar información acerca de cambios de dosificación de los medicamentos para la diabetes, que podrían ocurrir por cambios en el estilo de vida, tales como cambios en la actividad física y la dieta. Además, puede ser necesaria la información sobre contracepción (prevención del embarazo) y embarazo, debido a los problemas que pueden ocurrir en pacientes con diabetes durante el embarazo.
- h) Viajes: mantenga una prescripción reciente de su médico y su historial médico con usted. Esté preparado para una emergencia del modo habitual. Tenga en cuenta los cambios de zona horaria y mantenga su horario de comidas lo más próximo a su horario habitual.
- l) En caso de emergencia: Puede haber algún momento en que usted necesite ayuda de emergencia por algún problema causado por su diabetes. Usted debe estar preparado para estas emergencias. Pueden ser de utilidad los siguientes consejos:
- usar algún tipo de identificación, por ej. una tarjeta que señale que usted es diabético y llevar una lista de todos los medicamentos.
  - Llevar consigo insulina y jeringas desechables en caso que ocurra gran aumento de la glucosa en la sangre.
  - Mantener a mano dulces, alguna bebida no dietética, miel, en caso de disminución de la glucosa en la sangre.
- j) una dosis excesiva de insulina puede causar hipoglucemia (disminución de la glucosa en la sangre). También puede ocurrir hipoglucemia si se usa insulina en conjunto con otro medicamento para la diabetes; si se atrasa u omite una comida, si se hace más ejercicio que lo usual, si bebe alcohol, o no ha podido ingerir alimentos por tener náuseas, vómitos o diarrea. Los síntomas de una disminución de glucosa en la sangre deben tratarse antes que se llegue a un estado de inconsciencia. Los síntomas de hipoglucemia pueden ser distintos en cada paciente. Es importante que usted aprenda a reconocer dichos síntomas, de forma que pueda tratarlos rápidamente.
- Los síntomas de hipoglucemia incluyen: ansiedad, alteración de la conducta similar a estado de ebriedad, visión borrosa, transpiración fría, confusión, depresión, dificultad para pensar, mareos, somnolencia, apetito excesivo, pulso acelerado, dolor de cabeza, irritabilidad o alteración de la conducta, nerviosismo, pesadillas, sueño agitado o dificultad para hablar, hormigueo en manos y pies, labios o lengua.
- k) si aparecen síntomas de hipoglucemia, ingiera miel, bebidas no diet o azúcar disuelta en agua para aliviar los síntomas. Chequee además el nivel de glucosa en sangre. Si los síntomas no mejoran procure atención médica de urgencia. Si aparecen síntomas severos como convulsiones o desmayo, debería solicitarse atención de urgencia inmediata.

l) Puede ocurrir hiperglucemia (alta cantidad de glucosa en la sangre) si usted no ha tomado la dosis suficiente o ha olvidado tomar su medicamento para la diabetes, si ha comido en exceso, si no ha seguido su dieta, si tiene fiebre o en estados infecciosos o ha hecho menos ejercicio que el habitual.

m) Los síntomas de hiperglucemia incluyen: visión borrosa, somnolencia, boca seca, piel seca y enrojecida, aliento con olor frutal, aumento de la cantidad de orina, presencia de cetonas en la orina, pérdida de apetito, dolor de estómago, náusea o vómitos, cansancio, alteración de la respiración (rápida y profunda), inconsciencia, sed inusual.

n) Si aparecen síntomas de hiperglucemia, chequee el nivel de glucosa en la sangre y llame a su médico para solicitar instrucciones.

ñ) Usted debe tener precaución si conduce vehículos o maneja maquinaria, ya que una disminución en la glucosa de la sangre (hipoglucemia) puede afectar su capacidad de reacción. En estas circunstancias se debe considerar la conveniencia de conducir o manejar maquinarias.

#### **Contraindicaciones**

Este medicamento no se debe administrar a pacientes que hayan presentado reacción alérgica a insulina glargina humana recombinante o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

#### **Interacciones**

El efecto de un medicamento puede modificarse por su administración junto con otros (interacciones). Ud. debe comunicar a su médico de todos los medicamentos que está tomando ya sea con o sin receta médica antes de usar este fármaco, especialmente si se trata de: atenolol, propranolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, labetalol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, sotalol, timolol (este tipo de medicamentos puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia, haciendo más difícil reconocer este estado). Anticonceptivos orales, corticoesteroides, tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea, danazol, diuréticos, diazóxido, isoniazida, ritodrina, salbutamol, terbutalina (pueden aumentar los requerimientos de insulina). Ácido acetilsalicílico, sulfas, algunos antidepresivos, (ej. fluoxetina) algunos medicamentos para bajar la presión (ej. enalapril, captopril), octreotida, pentoxifilina, propoxifeno o alcohol (pueden disminuir los requerimientos de insulina).

#### **Presencia de otras enfermedades**

El efecto de un medicamento puede modificarse por la presencia de una enfermedad, dando lugar a efectos no deseados, algunos de ellos severos. Ud. debe comunicar a su médico si padece de alguna enfermedad, principalmente en los casos siguientes: diarrea, función disminuida de la glándula adrenal o de la hipófisis (pituitaria), vómitos (estas condiciones pueden disminuir la glucosa en sangre y por tanto disminuir la cantidad de insulina que usted necesita). Fiebre o infección (en estos casos puede aumentar la glucosa en la sangre y puede aumentar la cantidad de insulina que usted necesita). Enfermedad hepática o renal: el efecto de la insulina puede aumentar o disminuir, esto puede variar la cantidad de insulina que usted necesita. Alteraciones de tipo emocional pueden aumentar los requerimientos de insulina.

#### **Efectos adversos (no deseados)**

Los medicamentos pueden producir algunos efectos no deseados además de los que se pretende obtener. Algunos de estos efectos pueden requerir atención médica. Consulte inmediatamente al médico si presenta alguno de los síntomas siguientes: convulsiones, pérdida de consciencia, baja cantidad de glucosa en sangre, sensación semejante a estar ebrio, visión borrosa, transpiración fría, confusión, depresión, dificultad para pensar, mareos, somnolencia, apetito excesivo, pulso acelerado, dolor de cabeza, irritabilidad, alteración de la conducta, nerviosismo, pesadillas, sueño agitado, agitación, dificultad para

hablar y hormigueo de las manos, pies, labios o lengua. Con menos frecuencia o raramente se puede presentar depresión o engrosamiento de la piel en el sitio de la inyección, pulso acelerado o retardado, sed aumentada, pulso irregular, picazón, enrojecimiento o hinchazón en el sitio de la inyección, cambios de humor, calambres o dolores musculares, náuseas o vómitos, respiración entrecortada, erupción de la piel o picazón en todo el cuerpo, transpiración, cansancio o debilidad inusual y jadeo.

#### **Forma de Administración**

Úsese este medicamento siguiendo las instrucciones de uso, no use más o con mayor frecuencia que la que su médico le indique.

Se han informado confusiones accidentales entre insulina glargina y otras insulinas, particularmente de acción corta. Para evitar errores de medicación entre insulina glargina y otras insulinas, los pacientes deben ser instruidos a chequear siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección.

#### **Administración**

Lantus® se administra por inyección subcutánea. Determinada el área de inyección, elija un sitio diferente para cada inyección.

Dada la prolongada duración de la acción es dependiente de su inyección en el tejido subcutáneo, insulina glargina humana recombinante no se debe administrar por vía intravenosa.

La administración intravenosa podría resultar en hipoglucemia severa.

Inspeccione cada vial antes de su uso. Sólo use soluciones claras, incoloras, sin partículas visibles en suspensión y de consistencia acuosa. Como es una solución, Insulina glargina humana recombinante no requiere re-suspensión antes de su uso. Las jeringas no deben contener otro medicamento o trazas de ello. La mezcla o dilución con cualquier otro producto puede cambiar la efectividad de Insulina glargina humana recombinante y causar la precipitación por lo que debe evitarse.

La fecha de la primera retirada de solución se debe registrar en la etiqueta.

Una vez abierto, el vial puede ser usado por hasta cuatro semanas cuando es almacenado bajo 25°C y protegido del calor directo y de la luz.

#### **Condiciones de Almacenamiento**

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original entre + 2 ° C a + 8 ° C.

No congelar y proteger de la luz. Evitar el contacto directo del frasco ampolla con el congelador o congelantes.

#### **Solo para el cartucho**

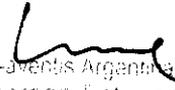
Una vez colocado el cartucho en el aplicador, éste no debe guardarse en el refrigerador.

No usar el producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.

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

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Hernán Estévez  
farmacéutico - M.N. 13.585  
Co-Director Técnico

## LANTUS® solución inyectable en lapicera prellenada descartable SoloStar®

**Lapicera SoloStar®**  
**INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULEO Y DESCARTE**

SoloStar® es una lapicera prellenada para la inyección de insulina.

Su médico ha decidido que LANTUS® SoloStar® es apropiada para usted, basado en su capacidad para manipular SoloStar®.

Antes de usar SoloStar®, hable con su médico, o farmacéutico o enfermera sobre la técnica de inyección adecuada.

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

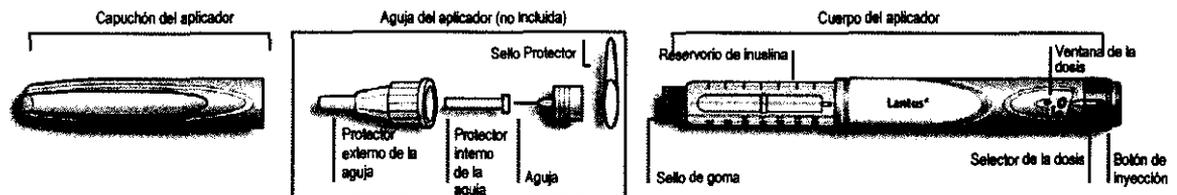
Sostenga la lapicera como se muestra en las instrucciones. Para asegurar que usted puede leer la dosis correctamente, sostenga la lapicera horizontalmente, con la aguja hacia la izquierda y el selector de dosis a la derecha como muestra la imagen que sigue.

SoloStar® es una lapicera prellenada descartable para inyectar insulina.

Usted puede fijar dosis de 1 a 80 unidades en pasos de 1 unidad. Cada lapicera contiene dosis múltiples.

Guarde este prospecto para futuras consultas.

Diagrama esquemático de la lapicera:



### Información importante para utilizar SoloStar®

- Antes de cada uso, inserte siempre una aguja nueva. Utilice únicamente las agujas compatibles con SoloStar®.
- No seleccione la dosis y/o presione el botón de inyección sin estar la aguja colocada.
- Antes de cada inyección, realice siempre la prueba de seguridad (léase Paso 3).
- Esta lapicera es únicamente para su uso. No lo comparta con nadie más.
- Si su inyección la realiza otra persona, se debe tener especial precaución para evitar accidentes con la aguja y la transmisión de infecciones.
- Nunca utilice SoloStar® si está estropeado o si no está seguro de que funciona correctamente.
- Disponga siempre de un SoloStar® de reserva, por si su SoloStar® se pierde o estropea.

### Paso 1. Comprobación de la insulina

- A. Compruebe la etiqueta de su SoloStar® para asegurarse de que contiene la insulina correcta. Lantus SoloStar® es gris con un botón de inyección morado.
- B. Retire el capuchón de la lapicera.
- C. Compruebe el aspecto de su insulina. Lantus es una insulina transparente. No utilice SoloStar® si la insulina es opaca, con color o contiene partículas.

### Paso 2. Colocación de la aguja

Utilice siempre una aguja nueva y estéril para cada inyección. Esto ayuda a prevenir

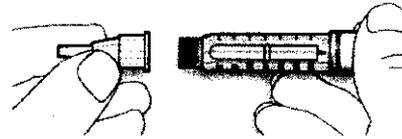
contaminaciones y posibles bloqueos de la aguja.

Antes de usar la aguja, lea cuidadosamente las "INSTRUCCIONES DE USO" que acompañan las agujas. Recuerde que las agujas que se muestran en las imágenes son solo ilustrativas.

- Limpie el sello de goma con alcohol.

A. Retire el sello protector de la nueva aguja.

B. Alinee la aguja con la lapicera, y manténgala recta mientras la inserta (enrósquela o empújela dependiendo del tipo de aguja).



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



**Paso 3. Prueba de seguridad**

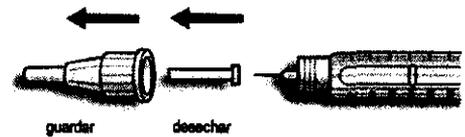
Antes de cada inyección realice siempre la prueba de seguridad. Esta garantiza que usted recibe la dosis exacta ya que:

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

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



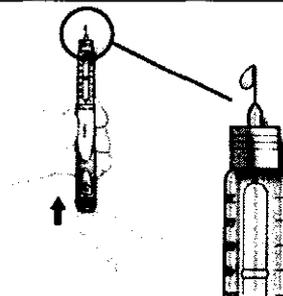
B. Retire el protector exterior de la aguja y guárdelo para retirar la aguja utilizada después de cada inyección. Retire el protector interior de la aguja y deséchelo.



C. Sujete la lapicera con la aguja apuntando hacia arriba.

D. Golpee ligeramente el reservorio de insulina para que las burbujas de aire suban hacia la aguja.

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



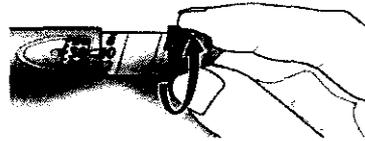
Puede ser que deba realizar la prueba de seguridad varias veces hasta que aparezca insulina.

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

#### Paso 4. Selección de la dosis

Puede seleccionar la dosis en pasos de 1 unidad, desde un mínimo de 1 unidad hasta un máximo de 80 unidades. Si usted necesita una dosis superior a 80 unidades, deberá administrarse dos o más inyecciones.

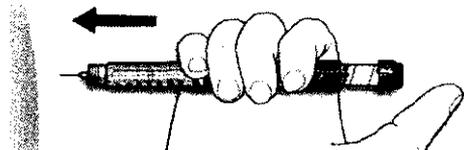
- A. Compruebe que en la ventana de la dosis aparece "0" después de la prueba de seguridad.
- B. Seleccione su dosis (en el siguiente ejemplo, la dosis seleccionada es de 30 unidades). Si usted gira demás el selector de la dosis, puede volver hacia atrás.



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

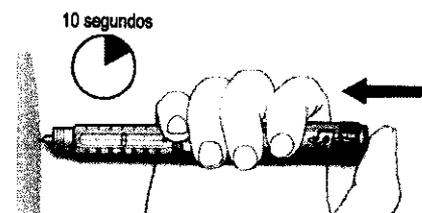
#### Paso 5. Inyectar la dosis

- A. Utilice el método de inyección que le enseñaron.
- B. Inserte la aguja en la piel.
- C. Libere la dosis presionando el botón de inyección por completo. El número que aparece en la ventana de la dosis volverá a "0" cuando se inyecte.



- D. Mantenga el botón de inyección presionado por completo. Lentamente cuente hasta 10 antes de retirar la aguja de la piel. Esto garantiza que se libera la dosis completa.

El émbolo de la lapicera se mueve con cada dosis. El émbolo llegará al final del cartucho cuando se hayan utilizado el total de las 300 unidades.



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

Después de cada inyección elimine la aguja y conserve SoloStar® sin la aguja. Esto ayuda a prevenir:

- Contaminaciones y/o infecciones

- Entrada de aire en el reservorio de insulina y pérdida de insulina que puede dar lugar a una dosis inexacta.
- A. Coloque el protector exterior de la aguja en la aguja, y utilícelo para desenroscar la aguja de la lapicera. Para reducir el riesgo de accidentes con la aguja, no coloque nunca el protector interior.
  - Si su inyección la realiza otra persona, o si usted está administrando un inyección a otra persona, debe tener especial precaución cuando elimine y deseche la aguja. Siga las instrucciones de seguridad recomendadas para eliminar y desechar la aguja (p. ej. siga las instrucciones de su médico), para reducir el riesgo de accidentes y la transmisión de enfermedades infecciosas.
- B. Deseche la aguja de forma segura, tal y como le enseñó su profesional sanitario.
- C. Coloque el capuchón de la lapicera siempre después de cada inyección y guarde la lapicera hasta su próxima inyección.

**Instrucciones de Conservación**

Revise el prospecto para seguir las instrucciones de cómo conservar SoloStar®. Si SoloStar® está conservado en frío, debe sacarse de 1 a 2 horas antes de la inyección para que tome temperatura ambiente. La inyección de insulina fría es más dolorosa. Conservar entre +2°C y +8°C (en heladera) hasta su primer uso. Proteger de la luz. No congelar. No colocar cerca del congelador o de un envase congelado. Luego de retirar su SoloStar® de la heladera, para su uso o como repuesto, puede utilizar el mismo por un lapso de 28 días. Durante este lapso puede mantenerse de manera segura a temperatura ambiente de hasta 30°C, protegido de la luz y el calor directo y no debe almacenarse en el congelador. No lo utilice luego de transcurrido este tiempo. SoloStar® debe desecharse en forma segura.

**Mantenimiento**

Proteja SoloStar® del polvo y la suciedad. Puede limpiar la parte exterior de su SoloStar® con un trapo húmedo. No ponga en remojo, lave o lubrique la lapicera, podría estropearla. SoloStar® está diseñado para funcionar con precisión y seguridad. Debe manipularse con cuidado. Evite situaciones en las que SoloStar® pudiera estropearse. Si le preocupa que su SoloStar® pueda estar estropeado, utilice uno nuevo.

**TIPOS DE AGUJAS PARA USO con SoloStar®**

Agujas B-D para lapicera SoloStar® Argentina			
PRODUCTO	DIAMETRO	LARGO	PRESENTACIÓN
ULTRAFINE 29 G	29 GAUGES	1/2 PULGADA	CAJAS X 100 UNIDADES
	0,32 mm	12,7 mm	
MICROFINE 30 G	30 GAUGES	5/16 PULGADA	CAJAS X 100 UNIDADES
	0,30 mm	8 mm	
ULTRAFINE 31 G	31 GAUGES	5/16 PULGADA	CAJAS X 100 UNIDADES
	0,28 mm	8 mm	
Paraguay: Ultra fine 29 G X 12,7 mm			
Uruguay: Ultrafine 31 G x 8 mm			
Chile: Ultrafine 29 G x 12,7 mm y Ultrafine 31 G x 5 mm			

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar entre +2°C y +8°C (en heladera). Proteger de la luz. No congelar. No colocar cerca del congelador o de un envase congelado. Descartar el producto en caso de congelamiento.

Revisar antes de usar. Solo debe utilizarse si la solución es límpida e incolora, sin partículas visibles y si su consistencia es acuosa.

El frasco-ampolla, el cartucho y Lantus® SoloStar® pueden mantenerse sin refrigerar y usarse hasta 28 días después de retirados de la heladera, alejados del calor y la luz directos, siempre que la temperatura no supere los 30°C. No usar después de este plazo. Una vez colocado el cartucho, el aplicador no debe guardarse en la heladera.

Lapicera prellenada descartable SoloStar®: no compartirla. No reutilizar. Descartar una vez agotada.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

**PRESENTACIONES**

- **Lapicera prellenada (3 ml) descartable SoloStar®:** estuche con 1, 4 y 5 lapiceras.
- **Frascos-ampolla** con 5 y 10 ml: estuche con 1 frasco-ampolla
- **Cartuchos (3 ml)** para uso con aplicador de insulina: estuches con 1, 4 y 5 cartuchos

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

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

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

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

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

Av. Tomkinson 2054 (B1642EMU), San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.147

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

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

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

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

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

*OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES*

**ULTIMA REVISIÓN: CCDS V11\_LANTUS\_sav012/Febr11 -Aprobado por Disposición N°**

ULTIMA REVISIÓN: CCDS V11\_LANTUS\_sav012/Febr11 -

Aprobado por Disposición N°

Página 22 de 23

sanofi-aventis Argentina S.A.

Hernán Estévez

Farmacéutico - M.N. 13.585

Co-Director Técnico

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