



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-8537-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 18 de Octubre de 2019

**Referencia:** 1-47-0000-9256-15-4

---

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-9256-15-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma DENVER FARMA 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 elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto DENSULENT/INSULINA GLARGINA, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11, 7729/11 y 3397/12.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción en el REM del producto DENSULENT para la indicación solicitada.

Que asimismo, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, 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 por EX-2019-75395043-APN-DGA#ANMAT a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 3) que considera

necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y control de Biológicos y Radiofármacos, 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

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 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 transcripta, corresponde incluir al producto DENSULENT/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 el área técnica anteriormente citada.

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.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

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

Que la Dirección Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma DENVER FARMA 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 DENSULENT y nombre genérico:INSULINA GLARGINA, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2.1 será comercializada en la República Argentina por DENVER FARMA S.A. según los Datos Identificatorios Característicos que figuran en la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1° de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 4°.- Acéptese el texto de rótulo que consta en el Anexo IF-2019-87295415-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5°.- Aceptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2019-87294818-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 6°.- Aceptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-87294603-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 7°.-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 8°.- 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 del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondiente.

ARTICULO 9°.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización de comercialización efectiva citada en el artículo precedente, DENVER FARMA S.A. deberá contar con la correspondiente autorización del Plan de Gestión de Riesgos.

ARTICULO 10°.- Establécese que la firma DENVER FARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTICULO 11°.- Hágase saber a la firma DENVER FARMA S.A. que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante la Dirección de Evaluación y control de Biológicos y Radiofármacos.

ARTICULO 12°.- Hágase saber a la firma DENVER FARMA S.A. que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y control de Biológicos y Radiofármacos.

ARTICULO 13°.- Hágase saber a la firma DENVER FARMA S.A. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTICULO 14°.- Hágase saber a la firma DENVER FARMA S.A. que deberá proporcionar a todos los

profesionales sanitarios que vayan a utilizar el medicamento una guía que contenga la información importante sobre cómo utilizar el medicamento así como del material informativo que puedan ofrecer a los pacientes.

ARTICULO 15°.- 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 16°.- 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.

ARTÍCULO 17°.- Regístrese. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por la Mesa de Entradas, notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente Disposición, el Certificado, rótulos, prospectos e información para el paciente. Cumplido, archívese.

## DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

### 1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

**Razón social:** DENVER FARMA S.A.

### DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

**Nombre comercial:** DENSULENT.

**Nombre genérico:** INSULINA GLARGINA.

**Concentración:** 100 UI.

**Forma farmacéutica:** INYECTABLE.

**Formula cuali-cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:**

<b>Principio/s Activo/s</b> <b>Nombre Común</b>	<b>Contenido</b>	<b>Unidad de medida</b>
INSULINA GLARGINA	100	UI

<b>Excipientes</b>	<b>Contenido por unidad de forma farmacéutica</b>	<b>Unidad de medida</b>
--------------------	---	-------------------------

Metacresol <sup>1</sup>	2.70	mg
Glicerina para inyectable	17.0	mg
Cloruro de Zinc c.s.p.	62.7	g
Ácido clorhídrico <sup>3</sup>	c.s.p. pH.	Ajustador de pH
Hidróxido de sodio <sup>3</sup>	c.s.p. pH.	Ajustador de pH
Agua para inyectables	c.s.p. 1.00	ml

**Origen y fuente del/de los Ingredientes/farmacéuticos /Activo/s:** Biotecnológico.

**Envase Primario:** Los envases primarios son un cartucho de 3 ml o in frasco ampolla de 10 ml. Ambos están hechos de vidrio borosilicato tipo I, transparente e incoloro.

En el caso del cartucho el cierre de uno de los extremos del cartucho es un disco de bromobutilo en contacto con el medicamento. En el extremo contrario tiene un émbolo de caucho de bromobutilo.

El frasco ampolla se cierra con tapón de bromobutilo y precinto metálico flip-off.

El cartucho de 3 ml puede ser ensamblado dentro del dispositivo inyector.

**Presentaciones:** Lápizera prellenada 3 ml descartable. Estuche x 5 unidades. Cartucho 3 ml para usar con aplicador de insulina. 1 y 5 unidades. Frasco ampolla con 10 ml. 1 UNIDAD.

**Periodo de vida útil:** 24 (veinticuatro) MESES.

**Forma de conservación:** Conservar en la heladera entre 2° y 8°C. No congelar o colocar cerca del compartimiento del congelador. Mantener el producto en su estuche, para proteger de la luz.

**Condición de expendio:** Venta bajo receta

**Via de administración:** SUBCUTANEA.

**Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:** Agente antidiabético. Análogo de insulina de acción prolongada. Diabetes Mellitus, cuando el tratamiento con insulina sea requerido.

## 1. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

GAN & LEE PHARMACEUTICALS. N°8 Jingseng North 3rd Street, Golden Bridge Science Industrial Base, Zhongguancun Science Park, Tongzhou District, Beijing, Republica Popular China-Preparación del Banco Maestro de células y del banco de células de trabajo. Fabricantes del ingrediente farmacéutico

Activo Biológico y control de calidad.

**3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.**

DENVER FARMA S.A. Elaboración integral del producto terminado, control de calidad y liberación de lote de producto terminado. Mozart S/N. Centro Industrial Garín, Provincia de Buenos Aires.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-9256-15-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.10.18 14:04:52 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.10.18 14:05:00 -03:00



**PROYECTO DE ROTULOS ENVASE PRIMARIO**

**FRASCOS AMPOLLA X 10 ML**

**DENSULENT®**  
**INSULINA GLARGINA 100 U/ml**  
**Solución Inyectable**  
**Vía S.C.**

Industria Argentina  
**10 ml**

Venta Bajo Receta

Conservar en la heladera entre 2° - 8°C. No congelar.

**DENVER FARMA S.A.**


DT: José Luis Tombazzi -Farmacéutico

Certificado N°: XXX

Lote N°: .....

Vencimiento: .....

  
**DENVER FARMA S.A.**  
*Dr. Esteban Rossi*  
Presidente

  
IF-2019-87295415-ÁPN-DECBR#ANMAT  
**DENVER FARMA S.A.**  
*Dra. Mabel Rossi*  
Co-Director Técnico  
Página 1 de 6

**PROYECTO DE ROTULOS ENVASE PRIMARIO**

**CARTUCHOS**

**DENSULENT®**  
**INSULINA GLARGINA 100 U/ml**  
**Solución Inyectable**  
**Vía S.C.**

Industria Argentina  
**3 ml**

Venta Bajo Receta

Conservar en la heladera entre 2° - 8°C. No congelar.


**DENVER FARMA S.A.**

DT: José Luis Tombazzi -Farmacéutico  
Certificado N°: XXX

Lote N°: .....

Vencimiento: .....

  
**DENVER FARMA S.A.**  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
IF-2019-87295415-APN-DECBR#ANMAT  
**DENVER FARMA S.A.**  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 2 de 6





**PROYECTO DE ROTULOS ENVASE PRIMARIO**

**LAPICERA PRELENADA DESCARTABLE**

**DENSULENT®**  
**INSULINA GLARGINA 100 UI/ml**  
**DensuPen®**  
**Solución Inyectable**  
**Vía S.C.**

Industria Argentina  
3 ml


Venta Bajo Receta

Conservar en la heladera entre 2° - 8°C. No congelar.  
**DENVER FARMA S.A.**  
DT: José Luis Tombazzi -Farmacéutico  
Certificado N°: XXX

Lote N°: .....

Vencimiento: .....

  
**DENVER FARMA S.A.**  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
IF-2019-87295415-APN-DECBR#ANMAT  
**DENVER FARMA S.A.**  
Dra Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 3 de 6

**PROYECTO DE ROTULOS ENVASE SECUNDARIO**

**DENSULENT®**  
**INSULINA GLARGINA 100 U/ml**  
**Solución Inyectable**  
**Vía de administración: Subcutánea**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**Contenido:** 5 lapiceras prellenadas descartables **DensuPen®**, conteniendo 3 ml.

**Composición**

Cada ml de solución inyectable de DENSULENT® contiene:

Insulina glargina 3.64 mg (equivalente a 100 U)

Excipientes: m-cresol, Glicerina, Cloruro de zinc, Hidróxido de sodio, Acido clorhídrico, Agua para inyectables c.s.p. 1 ml.

**Posología**

Según Prescripción médica

Ver prospecto adjunto.

**Siga las instrucciones de uso del aplicador detalladas en el prospecto.**

**Modo de conservación**

Conservar en la heladera entre 2° - 8°C.

NO CONGELAR o colocar cerca del compartimento del congelador.

Mantener el producto en su estuche, para proteger de la luz.

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.  
Certificado N° xxxxxxxx

**DENVER FARMA S.A.**

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Lote N°: .....

Vencimiento: .....

  
DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
IF-2019-87295415-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A.  
Dra Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 4 de 6

**PROYECTO DE ROTULOS ENVASE SECUNDARIO**

**DENSULENT®**  
**INSULINA GLARGINA 100 U/ml**  
**Solución Inyectable**  
**Vía de administración: Subcutánea**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**Frasco ampolla con 10 ml**

**Composición**

Cada ml de solución inyectable de DENSULENT® contiene:

Insulina glargina 3.64 mg (equivalente a 100 U)

Excipientes: m-cresol, Glicerina, Cloruro de zinc, Hidróxido de sodio, Acido clorhídrico, Agua para inyectables c.s.p. 1 ml.

**Posología**

Según Prescripción médica

Ver prospecto adjunto.

**Modo de conservación**

Conservar en la heladera entre 2° - 8°C.

NO CONGELAR o colocar cerca del compartimento del congelador.

Mantener el producto en su estuche, para proteger de la luz.

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.  
Certificado N° xxxxxxx

**DENVER FARMA S.A.**

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi -Farmacéutico

Lote N°: .....

Vencimiento: .....

  
**DENVER FARMA S.A.**  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

IF-2019-87295415-APN-DECBR#ANMAT

~~DENVER FARMA S.A.~~  
Dra Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 5 de 6

**PROYECTO DE ROTULOS ENVASE SECUNDARIO**

**DENSULENT®**  
**INSULINA GLARGINA 100 U/ml**  
**Solución Inyectable**  
**Vía de administración: Subcutánea**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**Cartucho con 3 ml**

**Composición**

Cada ml de solución inyectable de DENSULENT® contiene:

Insulina glargina 3.64 mg (equivalente a 100 U)

Excipientes: m-cresol, Glicerina, Cloruro de zinc, Hidróxido de sodio, Acido clorhídrico, Agua para inyectables c.s.p. 1 ml.

**Posología**

Según Prescripción médica

Ver prospecto adjunto.

**Modo de conservación**

Conservar en la heladera entre 2° - 8°C.

NO CONGELAR o colocar cerca del compartimento del congelador.

Mantener el producto en su estuche, para proteger de la luz.

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.  
Certificado N° xxxxxxx

**DENVER FARMA S.A.**

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi -Farmacéutico

Lote N°: .....

Vencimiento: .....

**Nota:** El mismo texto acompañará la presentación de 5 cartuchos x 3 ml.

  
DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

IF-2019-87295415-APN-DECBR#ANMAT

  
DENVER FARMA S.A.  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 6 de 6



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2019-87295415-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 25 de Septiembre de 2019

**Referencia:** ROTULO DENSULENT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.25 16:31:12 -0300'

Patricia Ines Aprea  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.25 16:31:12 -0300'

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**DENSULENT®**  
**INSULINA GLARGINA 100 U/ml**  
**Solución inyectable**  
**- Vía S.C.-**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**COMPOSICION**

Cada ml de solución inyectable de DENSULENT® contiene:

Insulina glargina 3.64 mg (equivalente a 100 U)

Excipientes: m-cresol, Glicerina, Cloruro de zinc, Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico, Agua para inyectables c.s.p. 1 ml.

**ACCION TERAPEUTICA**

Agente antidiabético. Análogo de insulina de acción prolongada.

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

**INDICACIONES**

Diabetes Mellitus, cuando el tratamiento con insulina sea requerido.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES**

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

**a) FARMACODINAMIA**

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

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

La insulina glargina es metabolizada en 2 metabolitos activos M1 y M2 (Léase FARMACOCINÉTICA).


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


Unión al receptor de IGF-1: La afinidad de la insulina glargina por el receptor humano IGF-1 es aproximadamente 5 a 8 veces mayor que la de la insulina humana (pero aproximadamente 70 a 80 veces menor que la de IGF-1), mientras que M1 y M2 se unen al receptor IGF-1 con afinidad ligeramente menor comparados con insulina humana.

La concentración total de insulina terapéutica (insulina glargina y sus metabolitos) encontrada en pacientes con diabetes tipo 1 fue marcadamente menor que aquella necesaria para una ocupación media máxima del receptor IGF-1 y la subsecuente activación de la vía mitogénica-proliferativa; a pesar de esto las concentraciones terapéuticas encontradas en la terapia con insulina, incluyendo la terapia con insulina glargina, son considerablemente menores que las concentraciones farmacológicas requeridas para activar la vía IGF-1.

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

En estudios de clampeo euglucémico llevados a cabo con sujetos sanos o pacientes con diabetes tipo 1, el inicio de la acción de la insulina glargina subcutánea fue más lento que el de la insulina humana NPH. Su perfil de efecto fue uniforme y sin picos y la duración del efecto fue prolongada. En estudios clínicos con pacientes, el tiempo medio transcurrido desde la inyección de la droga hasta la terminación de su efecto farmacológico fue de 14,5 horas para la insulina NPH mientras que el tiempo

  
DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
IF-2019-87294818-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 1 de 15



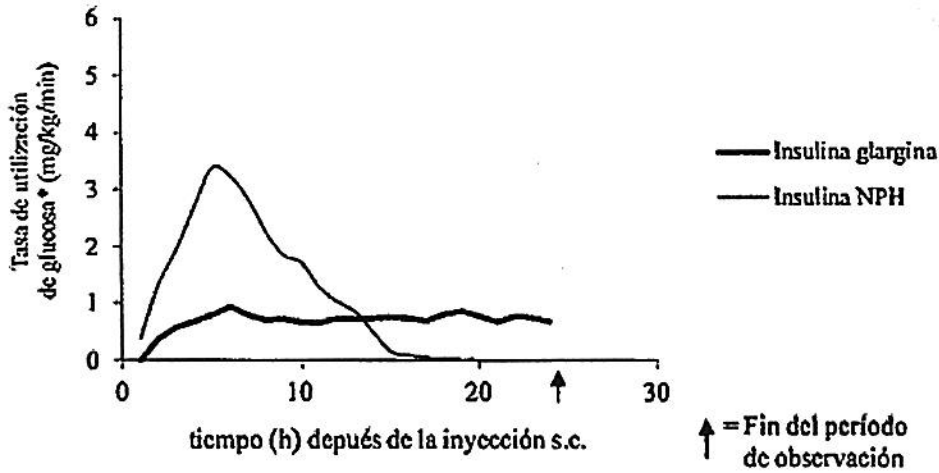
DENVER FARMA

ORIGINAL



medio para la insulina glargina fue de 24 horas. En este punto, la mayoría de los pacientes tratados con insulina glargina seguía presentando una respuesta, lo que indica una duración aún más prolongada de la acción (figura 1).

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



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

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

**Estudios de eficacia**

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

**Tipo 1 en adultos**

En estudios fase III, los pacientes con diabetes tipo 1 (n=1119) se asignaron al azar al tratamiento basal en bolo con insulina glargina una vez al día o a insulina humana NPH una o dos veces al día y se trataron durante 28 semanas. Se administró insulina humana regular antes de cada comida mientras que la insulina glargina se administró al acostarse. La insulina humana NPH se administró una vez al día, (al acostarse) o dos veces al día (a la mañana y al acostarse). La insulina glargina tuvo un efecto más prolongado de reducción de la glucosa en ayunas que la insulina humana NPH administrada dos veces al día, pero fue comparable a la insulina humana NPH dos veces al día en su efecto sobre la hemoglobina glicosilada y la incidencia de hipoglucemia nocturna y severa. Comparado con la insulina humana NPH una vez al día insulina glargina tuvo un efecto similar sobre la glucosa en ayunas y la hemoglobina glicosilada. Sin embargo, fueron menos los pacientes tratados con insulina glargina que registraron un episodio hipoglucémico severo después de la dosificación inicial a partir del mes 2 del estudio (0.9% vs. 5.6%, p<0.05) y menos pacientes registraron un episodio hipoglucémico nocturno (11.0% vs. 21.3%, p<0.05). La hipoglucemia se registró con frecuencia similar durante el primer mes de los estudios después de iniciar el tratamiento con insulina glargina comparado con insulina humana NPH.

DENVER FARMA S.A  
Dr. Ezeban Rossi  
Presidente

IF-2019-87294818-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A  
Dra Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 2 de 15



**DENVER FARMA**

**ORIGINAL**



### **Diabetes Tipo 2**

En un estudio Fase III (n=570) la insulina glargina se evaluó durante 52 semanas como parte de un régimen de tratamiento combinado de insulina y agentes antidiabéticos orales (una sulfonilurea, melformina, acarbosa o combinaciones de estas drogas). La insulina glargina administrada una vez al día al acostarse resultó ser tan efectiva como la insulina humana NPH administrada una vez al día al acostarse en la reducción de hemoglobina glicosilada y glucosa en ayunas. Sin embargo, menos pacientes tratados con insulina glargina registraron algún episodio hipoglucémico nocturno tras la dosificación inicial a partir del mes 2 del estudio. Esta ventaja de insulina glargina fue más pronunciada en el subgrupo de pacientes que no habían sido tratados anteriormente con insulina (insulina glargina: 9.5%. insulina humana NPH: 22.8%;  $p < 0.05$ ).

### **Diabetes Tipo 1 en niños**

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

### **b) 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 U/kg de insulina glargina en pacientes diabéticos, se comprobó un perfil concentración-tiempo uniforme, esto está reflejado también en el amplio rango de los valores de  $t_{max}$  (entre 1.5 y 22.5 horas).

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

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

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

Luego de la inyección subcutánea de insulina glargina en sujetos sanos y pacientes diabéticos, la insulina glargina es rápidamente metabolizada en el carboxilo terminal de la cadena B con formación de dos metabolitos activos: M1 (21<sup>a</sup>-Gli-insulina) y M2 (21<sup>a</sup>-Gli-des-30B-Tir-insulina). En plasma, el compuesto circulante principal es el metabolito M1. La exposición a M1 se incrementa con la dosis de administración de insulina glargina. Los hallazgos farmacocinéticos y farmacodinámicos indican que el efecto de la inyección subcutánea de insulina glargina está basado principalmente en la exposición a M1. Insulina glargina y su metabolito M2 no fueron detectados en la gran mayoría de los sujetos, y cuando fueron detectados, su concentración fue independiente de la dosis de insulina glargina administrada.

### **Edad y sexo**

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

### **Tabaquismo**

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

### **Obesidad**

  
DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
IF-2019-87294818-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A  
Dra Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 3 de 15





**DENVER FARMA**

**ORIGINAL**



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.

**Niños:**

La farmacocinética en niños con edades de 2 a menos de 6 años con diabetes mellitus tipo 1 fue evaluada en un estudio clínico. Los niveles plasmáticos en valle de insulina glargina y de sus principales metabolitos M1 y M2 fue medida en los niños tratados con insulina glargina, revelando patrones de concentración plasmática similares a los adultos, y proporcionando ninguna evidencia de acumulación de la insulina glargina o sus metabolitos con la administración crónica.

**Deterioro renal:**

No estudiado (Léase "Precauciones y advertencias").

**Deterioro hepático:**

No estudiado (Léase "Precauciones y advertencias")

**POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - 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 una prolongada duración de la acción.

DENSULENT® se administra de manera subcutánea una vez al día. En adultos puede administrarse en cualquier momento del día, pero siempre a la misma hora cada día.

En niños sólo fue estudiada la administración por la noche. La seguridad y la eficacia de insulina glargina ha sido establecida en adolescentes y niños de 2 años y mayores. La administración a niños menores de 2 años no ha sido estudiada. Los niveles glucémicos deseados así como las dosis y los intervalos de las medicaciones antidiabéticas deben determinarse y ajustarse individualmente.

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

Cualquier cambio en la dosificación de insulina debe ser hecho con cautela y con supervisión médica. La potencia de este medicamento se establece en unidades (U). Estas unidades son exclusivas de insulina glargina y no son las mismas que las UI (unidades internacionales) o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina.

Insulina glargina no está indicada para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. En este caso debería preferirse una insulina intravenosa de acción rápida y breve.

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

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

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

**• Uso pediátrico**

El perfil de seguridad para pacientes menores o iguales de 18 años de edad es similar al perfil de seguridad en pacientes mayores de 18 años. No hay datos sobre seguridad disponibles en estudios clínicos en pacientes menores de 2 años de edad.

**• Uso en personas mayores**

Para evitar reacciones hipoglucémicas, se recomienda ser moderado al establecer la dosificación inicial, los incrementos de dosis y la dosis de mantenimiento en personas mayores con diabetes. La hipoglucemia puede ser difícil de determinar en los adultos mayores. (Léase "Precauciones y Advertencias").

**• Cambio desde otra insulina a DENSULENT®**

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

Para reducir el riesgo de hipoglucemia, cuando un paciente es transferido de una dosis diaria de insulina glargina 300 U/ml a una dosis diaria de insulina glargina, la dosis inicial recomendada de insulina glargina debe ser del 80% de la insulina glargina 300 U/ml que está siendo discontinuada.

DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

IF-2019-87294818-APN-DECBR#ANMAT

DENVER FARMA S.A.

Dra. Mabel Rossi

Co-Director Técnico



**DENVER FARMA**

**ORIGINAL**



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

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

Se recomienda un programa de estricto monitoreo metabólico bajo supervisión médica durante la transferencia y en las primeras semanas posteriores a esta. Al igual que con todos los análogos de insulina, esto es particularmente aplicable a pacientes que debido a anticuerpos a la insulina humana requieren dosis elevadas de insulina y cuya respuesta a ella puede experimentar una notable mejoría con insulina glargina. Al mejorar el control metabólico y la mayor sensibilidad a la insulina resultante (reducción de las necesidades de insulina), pueden tornarse necesarios mayores ajustes de las dosis de insulina glargina y otras insulinas o fármacos antidiabéticos orales del régimen.

**• Administración**

Revisar el producto antes de usarlo. Solo debe utilizarse si la solución es límpida e incolora, sin partículas visibles y si su consistencia es acuosa. Insulina glargina es una solución límpida, no una suspensión. Como tal, no requiere resuspensión antes de su uso. Insulina glargina se administra mediante inyección en el tejido subcutáneo. Insulina glargina no está destinada a la administración intravenosa.

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

Al igual que con todas las insulinas, los lugares de inyección dentro de una misma zona (abdomen, muslo 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 con todas las insulinas, la velocidad de absorción y, en consecuencia, el inicio y la duración de la acción pueden verse afectados por el ejercicio y otras variables.

Para lapicera DENSUPEN®: 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, utilizar lapicera reusable DENVERPEN®.

En el caso de utilizar jeringas, la misma no debe contener ningún otro producto medicinal o residuo.

**• Mezcla, dilución**

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

DENSULENT® no debe diluirse. Su dilución puede modificar el perfil de tiempo/acción de insulina glargina.

**CONTRAINDICACIONES**

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


**RECAUCIONES 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.

  
DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
IF-2019-87294818-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 5 de 15



**DENVER FARMA**

**ORIGINAL**



El tratamiento insulínico requiere un estado de alerta constante a la posibilidad de hiperglucemia o 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**

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, el 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 y al igual que con todas las insulinas, los síntomas de aviso de la hipoglucemia pueden cambiar, ser menos pronunciados o desaparecer, por ejemplo:

- cuando el control glucémico presenta una notable mejoría,
- cuando la hipoglucemia se desarrolla gradualmente,
- en pacientes de edad avanzada,
- en presencia de una neuropatía autónoma,
- en pacientes con una larga historia de diabetes,
- en pacientes que padecen una enfermedad psiquiátrica,
- en pacientes tratados concomitantemente con determinadas drogas (Léase "Interacciones").

Dichas situaciones pueden dar lugar a hipoglucemia severa (y eventualmente, pérdida de la consciencia) antes de que el paciente tome conciencia de la hipoglucemia.

**El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retardar la recuperación en caso de hipoglucemia.**

Cuando se advierten valores normales o reducidos de hemoglobina glicosilada, debe considerarse la posibilidad de episodios recurrentes, no reconocidos (especialmente nocturnos), de hipoglucemia. El cumplimiento del paciente con el régimen de dosificación y el régimen dietario, la correcta administración de insulina y el conocimiento de los síntomas de hipoglucemia son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Entre los factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia, que requieren un monitoreo particularmente estricto, y que pueden hacer necesario un ajuste de la dosis figuran:

- cambio en la zona de inyección,
- aumento de la sensibilidad a la insulina (por ej., por eliminación de factores de estrés),
- actividad física desacostumbrada, más intensa o prolongada,
- enfermedad intercurrente (por ej., vómitos, diarrea),
- consumo inadecuado de alimentos,
- consumo de alcohol,
- determinados trastornos endócrinos no compensados y
- tratamiento concomitante con determinados medicamentos.

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

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

  
DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
IF-2019-87294818-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A  
Dra Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 6 de 15



**DENVER FARMA**

**ORIGINAL**



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.

#### **Conducción de vehículos o realización de tareas riesgosas**

El poder de concentración y reacción del paciente puede deteriorarse como consecuencia, por ejemplo, de hipoglucemia o hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia del deterioro de la visión. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas habilidades revisten particular importancia (por ej., para conducir un vehículo u operar maquinaria).

Debe aconsejarse a los pacientes para que tomen precauciones a fin de evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto reviste particular importancia en los pacientes cuya toma de conciencia de los síntomas de aviso de la hipoglucemia es reducida o inexistente o en aquellos que padecen frecuentes episodios de hipoglucemia. En estas circunstancias debería considerarse la conveniencia de conducir.

#### **INTERACCIONES**

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

#### **-Los que siguen son ejemplos de sustancias que pueden incrementar el efecto**

**hipoglucemiante y la susceptibilidad a la hipoglucemia:** antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, salicilatos, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la MAO, pentoxifilina, propoxifeno, antibióticos

#### **Los que siguen son ejemplos de sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante:**

corticoesteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpaticomiméticos (tales como epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagón, isoniazida, derivados de fenotiazina, somatropina, hormonas tiroideas, estrógenos, progestágenos (por ej., en anticonceptivos orales), inhibidores de la proteasa y medicaciones antipsicóticas atípicas (por ej., olanzapina y clozapina).


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

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

#### **Embarazo**

No existen estudios clínicos randomizados controlados del uso de insulina glargina en mujeres embarazadas. A través de farmacovigilancia post comercialización, un gran número de exposiciones durante el embarazo (más de 1000 resultados retrospectivos y prospectivos en embarazo) indican la ausencia de efectos adversos específicos de la insulina glargina sobre el embarazo o sobre la salud del feto o del recién nacido. Asimismo se realizó un meta-análisis de ocho estudios clínicos observacionales, que incluyeron 331 mujeres que usaban insulina glargina y 371 mujeres que usaban insulina NPH, para evaluar la seguridad de la insulina glargina e insulina NPH en la diabetes gestacional o pregestacional. No se observaron diferencias significativas en los resultados maternos o neonatales relacionados con la seguridad entre insulina glargina e insulina NPH durante el embarazo. Si bien los estudios clínicos no han reportado una clara asociación entre el uso de insulina glargina durante el embarazo y la presencia de malformaciones fetales mayores, abortos espontáneos o resultados adversos sobre la madre o el feto, debe tenerse presente que dichos estudios no han establecido definitivamente la ausencia de estos riesgos debido a sus limitaciones metodológicas.

  
DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
IF-2019-87294818-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 7 de 15



**DENVER FARMA**

**ORIGINAL**



Los estudios en animales, con dosis de 6 a 40 veces las dosis humanas, no sugieren efectos perjudiciales directos sobre el embarazo.

Es esencial que las pacientes con diabetes preexistente o gestacional mantengan un buen control metabólico durante el embarazo para prevenir resultados adversos asociados con hiperglucemia. Insulina glargina puede ser usada durante el embarazo si es clínicamente indispensable, y siempre bajo estricta indicación y vigilancia médica.

Las necesidades de insulina pueden reducirse durante el primer trimestre y generalmente aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Inmediatamente después del parto, las necesidades de insulina declinan rápidamente. Un cuidadoso monitoreo del control glucémico es esencial en estas pacientes. Las pacientes diabéticas deben informar a su médico si están embarazadas o si tienen la intención de quedar embarazadas.

**Lactancia**

Se desconoce si la insulina glargina se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en niños/recién nacidos lactantes puesto que la insulina glargina como péptido es digerida en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano. Las mujeres que amamantan pueden requerir ajustes en la dosis de insulina y la dieta.

**Carcinogénesis**

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

**Mutagenicidad**

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

**Teratogenicidad y Trastornos de la fertilidad**

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

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

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

**Inmunogenicidad**

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

**Empleo en insuficiencia hepática o renal.**

Léase "Precauciones y advertencias".

**REACCIONES ADVERSAS**

**• Hipoglucemia**

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

Al igual que con todas las insulinas, los ataques hipoglucémicos severos, especialmente cuando son recurrentes, pueden provocar daño neurológico. Los episodios hipoglucémicos prolongados o severos pueden poner en riesgo la vida. En muchos pacientes los signos y síntomas de neuroglucopenia son precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápida es la reducción de la glucemia, tanto más pronunciado es el fenómeno de la contrarregulación y sus síntomas.

**• Ojos**

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

DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

IF-2019-87294818-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A  
Dra Mabel Rossi  
Co-Director Técnico

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.

• **Lipodistrofia**

Al igual que con cualquier tratamiento insulínico, puede presentarse lipodistrofia en el lugar de la 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 el ajuste de la dosis de insulina a fin de corregir una tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

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

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

**Notificación de los efectos adversos:**

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 0800-555-5036 o a la Página Web de Denver Farma: [www.denverfarma.com.ar](http://www.denverfarma.com.ar)

-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

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

**SOBREDOSIFICACION**

**Síntomas**

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

**Tratamiento**

Los episodios leves de hipoglucemia pueden tratarse normalmente con carbohidratos orales.

Pueden requerirse ajustes en las dosis de medicamentos, en el patrón de comidas o en la actividad física.

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

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

En Argentina:

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

DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

IF-2019-87294818-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A.  
Dra Mabel Rossi  
Co-Director Técnico

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777  
HOSPITAL FERNANDEZ: (011) 4808-2655/4801-7767  
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

**Frascos ampolla:**

Conservar en la heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar ni colocar cerca del congelador o de un acumulador de frío. Descartar el producto en caso de congelamiento. Conservar el frasco-ampolla en el estuche para protegerlo de la luz.

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

Una vez en uso, el frasco-ampolla puede conservarse durante un máximo de 4 semanas en el estuche por debajo de 25°C y protegido del calor o de la luz directa.

No utilizar el frasco-ampolla después de este periodo de tiempo. Se recomienda anotar en la etiqueta la fecha de la primera utilización.

**Cartuchos, lapicera reusable DENVERPEN®:**

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar ni colocar cerca del congelador o de un acumulador de frío. Descartar el producto en caso de congelamiento. Conservar los cartuchos en el estuche para protegerlos de la luz.

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

Los cartuchos en uso (en la lapicera reusable DENVERPEN®) o para llevarlos como reserva, pueden conservarse durante un máximo de 4 semanas por debajo de 25°C y protegidos del calor directo o de la luz directa. El cartucho en uso en la lapicera DENVERPEN® no debe conservarse en heladera. No lo utilice después de este periodo de tiempo.

**Cartuchos, lapicera prellenada descartable DensuPen®:**

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar ni colocar cerca del congelador o de un acumulador de frío. Descartar el producto en caso de congelamiento.

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

La lapicera prellenada DensuPen® en uso o para llevarlos como reserva, pueden conservarse durante un máximo de 4 semanas por debajo de 25°C y protegidos del calor directo o de la luz directa. DensuPen® no debe conservarse en heladera. No lo utilice después de este periodo de tiempo.

La lapicera prellenada descartable DensuPen®: no se comparte, no se reutiliza. Descartar una vez agotada.

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

**PRESENTACIONES de DENSULENT®**

Frasco- ampolla con 10 ml: Estuche con 1 frasco-ampolla.

Cartuchos de 3 ml (para uso con lapicera reutilizable DENVERPEN®): Estuche con 1 y 5 cartuchos

Lapicera prellenada descartable de 3 ml DensuPen®: Estuche con 1 y 5 lapiceras.

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.  
Certificado N° xxxxx**

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

DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

IF-2019-87294818-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A.  
Dra Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 10 de 15

**DENSULENT® solución inyectable en lapicera prellenada descartable DensuPen®**

**Lapicera DensuPen®**

**INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y DESCARTE**

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

Su médico ha decidido que el medicamento Densulent® prellenado en la lapicera DensuPen® es apropiado para usted, basado en su capacidad para manipular este dispositivo aplicador de insulina. Antes de usar el dispositivo aplicador de insulina DensuPen®, hable con su médico, farmacéutico o enfermera sobre la técnica de inyección adecuada.

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

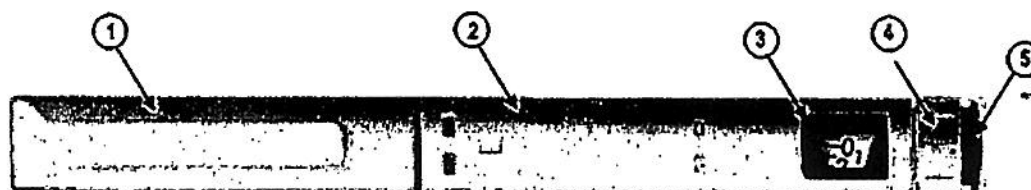
Sostenga la lapicera como se muestra en las instrucciones. Para asegurar que usted puede leer la dosis correctamente, sostenga la lapicera horizontalmente, con el capuchón hacia la izquierda y el selector de dosis a la derecha como muestra la Figura 1.

DensuPen® es una lapicera prellenada descartable que se utiliza para inyectar la insulina glargina Densulent®.

Usted puede fijar la dosis de 1 a 60 unidades de insulina glargina en pasos de 1 unidad. Cada lapicera DensuPen® contiene 300 unidades de insulina glargina.

Guarde este prospecto para futuras consultas.

Figura 1. Diagrama esquemático de la lapicera:



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

**Información importante para aplicar Densulent® con la lapicera prellenada DensuPen®**

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

*[Firma]*  
DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

*[Firma]*  
IF-2019-87294818-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A.  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 11 de 15





**DENVER FARMA**

**ORIGINAL**



**Paso 1. Comprobación de la insulina**

- A. Compruebe la etiqueta de su lapicera prellenada DensuPen® para asegurarse de que contiene la insulina correcta.
- B. Retire el capuchón de la lapicera.
- C. Compruebe el aspecto de su insulina. Densulent® es una insulina transparente. No utilice la lapicera prellenada DensuPen® si la insulina es opaca, con color o contiene partículas.

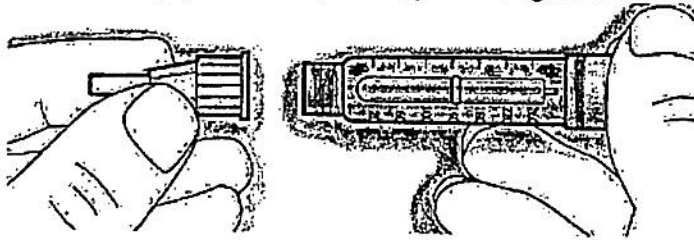
**Paso 2. Colocación de la aguja**

Utilice siempre una aguja nueva y estéril para cada inyección. Esto ayuda a prevenir contaminaciones y posibles bloqueos de la aguja. Utilizar exclusivamente agujas para lapiceras de insulina compatibles con el estándar ISO 11608-2.

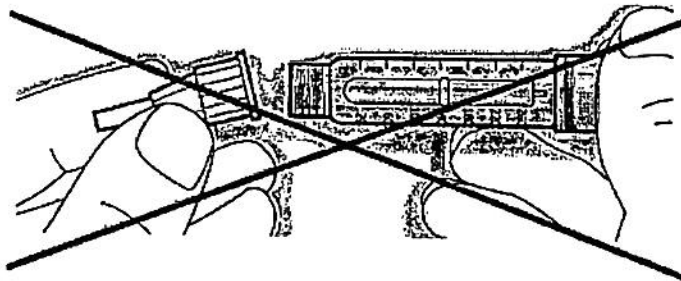
Antes de usar la aguja, lea cuidadosamente las "INSTRUCCIONES DE USO" que acompañan las agujas. Recuerde que las agujas que se muestran en las imágenes son solo ilustrativas.

• Limpie el sello de goma del extremo de la lapicera con un trozo pequeño de algodón embebido en alcohol.

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



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



**Paso 3. Prueba de seguridad**

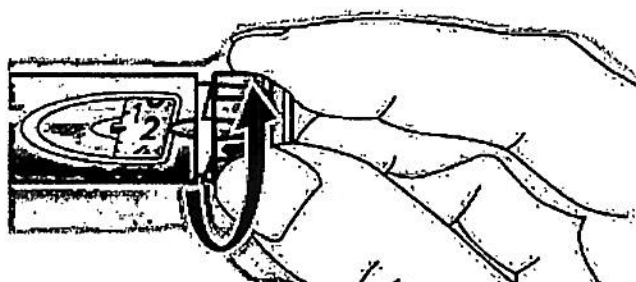
Antes de cada inyección realice siempre la prueba de seguridad. Esta garantiza que usted recibe la dosis exacta ya que:

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

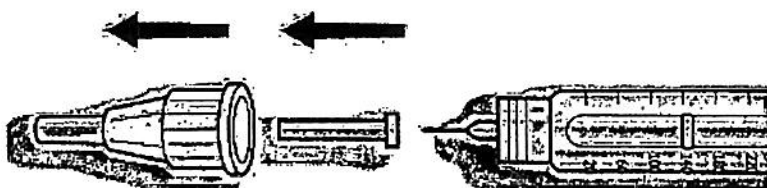
- A. Seleccione una dosis de 2 unidades girando el selector de la dosis.

*[Signature]*  
**DENVER FARMA S.A**  
 Dra. Esteban Rossi  
 Presidente

IF-2019-87294818-APN-DECBR#ANMAT  
**DENVER FARMA S.A**  
 Dra. Mabel Rossi  
 Co-Director Técnico  
 Página 12 de 15



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

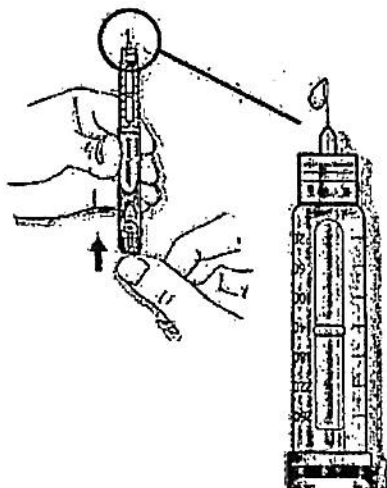


C. Sujete la lapicera con la aguja apuntando hacia arriba.

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

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

Puede ocurrir que tenga que realizar la prueba de seguridad varias veces hasta que aparezca insulina.



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



**DENVER FARMA**

**ORIGINAL**

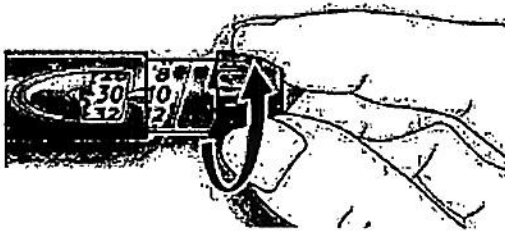


**Paso 4. Selección de la dosis**

Puede seleccionar la dosis en pasos de 1 unidad, desde un mínimo de 1 unidad hasta un máximo de 60 unidades. Si usted necesita una dosis superior a 60 unidades, deberá administrarse dos o más inyecciones.

**A.** Compruebe que en la ventana de la dosis aparece "0" después de la prueba de seguridad.

**B.** Seleccione su dosis (en el siguiente ejemplo, la dosis seleccionada es de 30 unidades). Si usted gira por demás el selector de la dosis, puede volver hacia atrás.



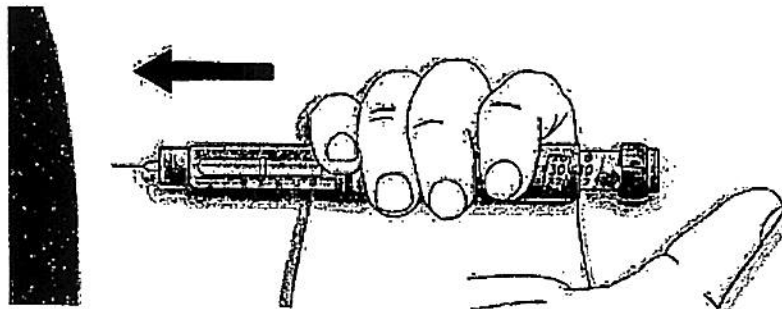
- No presione el botón de inyección mientras gira, ya que la insulina podría salir.
- No podrá girar el selector de la dosis si el número de unidades de la dosis deseada supera a las que quedan en la lapicera. No fuerce el selector de la dosis. En este caso usted puede inyectarse lo que queda en la lapicera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

**Paso 5. Inyectar la dosis**

**A.** Utilice el método de inyección indicado por su médico. Respete estrictamente los sitios de inyección indicados y el horario de administración de la dosis. Ante la menor duda consulte con su médico o farmacéutico. DENSULENT® se inyecta vía subcutánea (por debajo la piel). NO se inyecte DENSULENT® en una vena, porque esto cambiará su acción y puede provocar una hipoglucemia. Su médico le mostrará en qué áreas del cuerpo debe usted inyectarse DENSULENT®. Con cada inyección debe cambiar el lugar de la punción dentro del área concreta de la piel que esté usando. Asegúrese de que el producto DensuPen® se encuentre a temperatura ambiente antes de la inyección.

**B.** Limpie la piel en el sitio elegido para inyectar la dosis con un trozo pequeño de algodón embebido en alcohol. Deje secar la piel completamente antes de la inyección.

**C.** La aplicación se realiza habitualmente en el abdomen, en la zona deltoidea (hombros), la cara anterior de los muslos o en los glúteos. Inserte la aguja completamente por debajo de la piel, formando un pliegue entre el índice y el pulgar de una mano, reservando la mano más hábil para manejar el botón de inyección de la lapicera.



**DENVER FARMA S.A**  
Dr Esteban Rossi  
Presidente

IF-2019-87294818-APN-DECBR#ANMAT  
**DENVER FARMA S.A**  
Dra Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 14 de 15



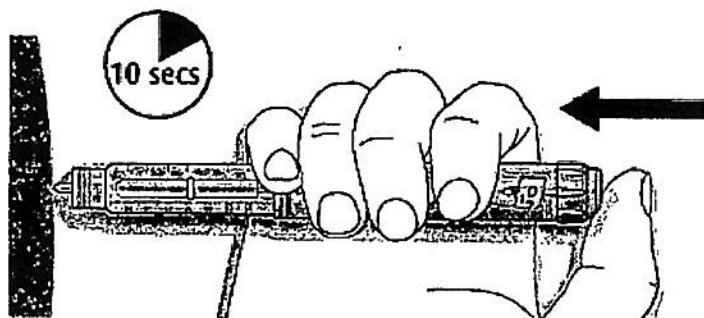
**DENVER FARMA**

**ORIGINAL**



D. Libere la dosis presionando el botón de inyección por completo. El número que aparece en la ventana de la dosis volverá a "0" cuando se inyecte.

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



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

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

Después de cada inyección elimine la aguja y conserve DensuPen® sin la aguja, esto ayuda a prevenir:

- Contaminaciones y/o infecciones
- Entrada de aire en el reservorio de insulina y pérdida de insulina que puede dar lugar a una dosis inexacta.

A. Coloque el protector exterior de la aguja en la aguja, y utilícelo para desenroscar la aguja de la lapicera. Para reducir el riesgo de accidentes con la aguja, no coloque nunca el protector interior.

- Si su inyección la realiza otra persona, o si usted está administrando una inyección a otra persona, debe tener especial precaución cuando elimine y deseche la aguja. Siga las instrucciones de seguridad recomendadas para eliminar y desechar la aguja (p. ej. siga las instrucciones de su médico), para reducir el riesgo de accidentes y la transmisión de enfermedades infecciosas.

B. Deseche la aguja de forma segura, tal y como le enseñó su profesional sanitario.

C. Coloque el capuchón de la lapicera siempre después de cada inyección y guarde la lapicera hasta su próxima inyección.

DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

IF-2019-87294818-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 15 de 15



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2019-87294818-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 25 de Septiembre de 2019

**Referencia:** PROSPECTO DENSULENT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.25 16:30:12 -0300

Patricia Ines Aprea  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.25 16:30:14 -0300

**INFORMACION PARA EL PACIENTE**  
**DENSULENT®**  
**INSULINA GLARGINA 100 U/ml**  
**Solución inyectable**  
**- Vía S.C.-**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea toda la Información para el paciente antes de comenzar a utilizar DENSULENT®

Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente.

Si tiene más preguntas consulte con su médico.

Este medicamento le fue prescrito a usted, no lo entregue a otras personas, podría provocar un daño, aun cuando los síntomas sean similares a los suyos.

Si usted padece un efecto adverso comuníquese con su médico.

**CONSULTE CON SU MÉDICO O FARMACÉUTICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO.**

Utilice siempre DENSULENT®, Insulina Glargina, como su médico le ha indicado.

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

**¿Qué contiene DENSULENT®?**

Cada ml de solución inyectable de DENSULENT® contiene:

Insulina glargina 3.64 mg (equivalente a 100 U)

Excipientes: m-cresol, Glicerina, Cloruro de zinc, Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico, Agua para inyectables c.s.p. 1 ml.

**¿Qué es DENSULENT® y para qué se utiliza?**

DENSULENT® es una solución inyectable que contiene insulina glargina. La insulina glargina es una insulina modificada, muy similar a la insulina humana.

DENSULENT® se utiliza para el tratamiento de la diabetes mellitus en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años. La diabetes mellitus es una enfermedad en la que su organismo no produce suficiente insulina para controlar el nivel de azúcar en la sangre. La insulina glargina tiene una acción prolongada y constante de reducción de azúcar en sangre.

**¿Qué necesita saber antes de empezar a usar DENSULENT®**

No use DENSULENT®

-Si es alérgico a insulina glargina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

**Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar DENSULENT®.

Respete estrictamente las instrucciones sobre posología, control (pruebas de la sangre y orina), dieta y actividad física (trabajo físico y ejercicio) que ha establecido con su médico.

Si su azúcar en sangre es demasiado bajo (hipoglucemia), siga la guía sobre hipoglucemia.

**Viajes**

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

- la disponibilidad de insulina en el país que va a visitar,
- reservas de insulina, jeringas, etc.,
- el almacenamiento correcto de la insulina durante el viaje,
- el horario de las comidas y de la administración de insulina durante el viaje,
- los posibles efectos del traslado a zonas con diferencias horarias,
- los posibles nuevos riesgos para la salud en los países que va a visitar,
- qué debe hacer en situaciones de urgencia o cuando se ponga enfermo.

**Enfermedades y lesiones**

El manejo de su diabetes puede necesitar un cuidado especial en las siguientes situaciones (por ejemplo, ajuste de la dosis de insulina, análisis de sangre y orina):

-Si está enfermo o sufre una lesión grave, puede aumentar su nivel de azúcar en sangre (hiperglucemia).

DENVER FARMA S.A.  
Dra. Mabel Rossi  
Presidente

IF-2019-87294603-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A.  
Dra Mabel Rossi  
Co-Director Técnico



**DENVER FARMA**

**ORIGINAL**



-Si no come lo suficiente, su nivel de azúcar en sangre puede bajar demasiado (hipoglucemia). mayoría de los casos necesitará un médico. Asegúrese de consultar inmediatamente a un médico. Si padece usted diabetes tipo 1 (diabetes mellitus dependiente de insulina), no deje de administrarse su insulina y de seguir ingiriendo suficientes hidratos de carbono. Informe siempre que necesita insulina a las personas que se ocupan de su cuidado o tratamiento.

Se ha informado que algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga data, con antecedentes de enfermedad cardiaca o accidente cerebrovascular, y que fueron tratados con pioglitazona e insulina, sufrieron insuficiencia cardiaca. Informe a su médico lo antes posible si sufre síntomas de insuficiencia cardiaca como falta de aire poco habitual, o aumento rápido de peso o hinchazón localizada (edema).

### **Uso de INSULINA GLARGINA con otros medicamentos**

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

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Antes de tomar un medicamento pregunte a su médico si éste puede afectar a su nivel de azúcar en sangre, y qué medidas debe adoptar en ese caso.

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

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

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

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

### **Su nivel de azúcar en sangre puede subir o también bajar si toma:**

- betabloqueantes (utilizados para tratar la presión arterial alta),
- clonidina (utilizada para tratar la presión arterial alta),
- sales de litio (utilizadas para tratar las enfermedades psiquiátricas),

DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

IF-2019-87294603-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A  
Dra Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 2 de 12

La pentamidina (utilizada para tratar algunas enfermedades causadas por parásitos) puede causar una hipoglucemia, que algunas veces puede ir seguida de una hiperglucemia. Los betabloqueantes al igual que otros medicamentos simpaticolíticos (como clonidina, guanetidina y reserpina) pueden atenuar o suprimir por completo los primeros síntomas de aviso que podrían ayudarle a reconocer una hipoglucemia.

Si usted no está seguro de si está tomando alguna de estas medicinas, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **Uso de DENSULENT® con alcohol**

Sus niveles de azúcar en sangre pueden subir o bajar si bebe alcohol.

#### **Embarazo y lactancia**

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

Informe a su médico si está planeando quedarse embarazada o si ya lo está. Su dosis de insulina puede requerir cambios durante el embarazo y tras el parto. Un control especialmente cuidadoso de su diabetes, y la prevención de la hipoglucemia, son importantes para la salud de su bebé.

Si está en el periodo de lactancia, consulte a su médico puesto que puede necesitar ajustes en su dosis de insulina y en su dieta. Si bien los estudios clínicos no han reportado una clara asociación entre el uso de insulina glargina durante el embarazo y la presencia de malformaciones fetales mayores, abortos espontáneos o resultados adversos sobre la madre o el feto, debe tenerse presente que dichos estudios no han establecido definitivamente la ausencia de estos riesgos debido a sus limitaciones metodológicas. Consulte a su médico antes de utilizar insulina glargina durante el embarazo.

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

- tiene hipoglucemia (niveles bajos de azúcar en sangre),
- tiene hiperglucemia (niveles altos 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 para otros (como conducir un vehículo o utilizar máquinas). Debe pedir a su médico que le aconseje sobre la capacidad para conducir si:

- tiene frecuentes episodios de hipoglucemia,
- han disminuido o no aparecen los primeros síntomas de aviso que pueden ayudarle a reconocer una hipoglucemia.

#### **¿Cómo debo utilizar DENSULENT®?**

Las jeringas, agujas y dispositivos para administración de insulina nunca deben ser compartidos en con otros pacientes, aun cambiando las agujas, ya que ello acarrea el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas.

Utilice siempre **DENSULENT®** como su médico le ha indicado.

#### **Dosis**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

En función de su estilo de vida y los resultados de sus controles de azúcar (glucosa) en sangre y su anterior tratamiento con insulina, su médico:

- determinará la dosis de **DENSULENT®** que necesita cada día y a qué hora debe aplicarla,
- le indicará cuándo debe analizar su nivel de azúcar en sangre, y si necesita llevar a cabo análisis de orina,
- le indicará cuando puede necesitar inyectarse una dosis más alta o más baja de **DENSULENT®**. **DENSULENT®** es una insulina de acción prolongada. Su médico le puede indicar que la use en combinación con una insulina de acción breve o con antidiabéticos orales (comprimidos para tratar la elevación de los niveles de azúcar en sangre).

Cuando su médico le indique pasar de Insulina glargina 300 U/ml a **DENSULENT®**, puede ser necesario un ajuste de dosis. Siga estrictamente las indicaciones de su médico.

Muchos factores pueden influir en su nivel de azúcar en sangre. Debe conocer estos factores ya que así podrá reaccionar correctamente ante cambios de su nivel de azúcar en sangre y para evitar que suba o baje demasiado.





**DENVER FARMA**

**ORIGINAL**



**Uso en niños y adolescentes**

DENSULENT® puede utilizarse en adolescentes y en niños a partir de los 2 años de edad. No existe experiencia con el uso de Insulina Glargina en niños menores de 2 años.

**Frecuencia de administración**

Necesita una inyección de DENSULENT® cada día, siempre a la misma hora.

**Forma de administración**

DENSULENT® se inyecta vía subcutánea (por debajo la piel). NO se inyecte DENSULENT® en una vena, porque esto cambiará su acción y puede provocar una hipoglucemia.

Su médico le mostrará en qué áreas del cuerpo debe usted inyectarse DENSULENT®. Con cada inyección debe cambiar el lugar de la punción dentro del área concreta de la piel que esté usando.

Asegúrese de que el producto Densulent® se encuentre a temperatura ambiente antes de la inyección. La aplicación se realiza habitualmente en el abdomen, en la zona deltoidea (hombros), la cara anterior de los muslos o en los glúteos. Inserte la aguja completamente por debajo de la piel, formando un pliegue entre el índice y el pulgar de una mano, reservando la mano más hábil para aplicar la inyección.

**Cómo utilizar los frascos ampolla:**

Inspeccione el frasco-ampolla antes de usarlo. Sólo se debe usarlo si la solución es transparente, incolora y acuosa, y no tiene partículas visibles. No agitar ni mezclar antes de su uso. Asegúrese que la insulina no se contamine con alcohol u otros desinfectantes, ni con otras sustancias. No mezcle DENSULENT® con ninguna otra insulina o medicamento. No la diluya. Su mezcla o dilución pueden modificar la acción de DENSULENT®.

Utilice siempre un nuevo vial si observa que el control de su azúcar en sangre está empeorando de forma inesperada. Esto se debe a que la insulina puede haber perdido algo de su eficacia. Si cree que puede tener algún problema con DENSULENT®, consulte a su médico o su farmacéutico.

**Cómo utilizar los cartuchos en la lapicera reusable DENVERPEN®**

La lapicera debe utilizarse tal y como se recomienda en la información facilitada por el fabricante del dispositivo, detallada en el Manual de Instrucciones. Las instrucciones para el uso de la lapicera deben seguirse cuidadosamente al cargar el cartucho, insertar la aguja y administrar la inyección de insulina.

Mantenga el cartucho a temperatura ambiente durante 1 a 2 horas antes de colocarlo en la lapicera. Inspeccione el cartucho antes de usarlo. Sólo se debe usar si la solución es transparente, incolora y acuosa, y no tiene partículas visibles en su interior. No agitar ni mezclar antes de su uso.

Utilice siempre un nuevo cartucho si observa que el control de su azúcar en sangre está empeorando de forma inesperada. Esto se debe a que la insulina puede haber perdido algo de su eficacia. Si cree que puede tener algún problema con DENSULENT®, consulte a su médico o su farmacéutico.

Si su lapicera de insulina está dañada, o no funciona correctamente (debido a problemas mecánicos) debe desecharse y utilizar una lapicera de insulina nueva.

**Como utilizar la lapicera prellenada DENSUPEN®:**

Ver las instrucciones de uso al final del texto.


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

Utilice siempre un nuevo DENSUPEN® si observa que el control de su azúcar en sangre está empeorando de forma inesperada. Esto se debe a que la insulina puede haber perdido algo de su eficacia. Si cree que puede tener algún problema con DENSULENT®, consulte a su médico o su farmacéutico.

Si su lapicera DENSUPEN® está dañada, o no funciona correctamente (debido a problemas mecánicos) debe desecharse y utilizar una lapicera de insulina nueva.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero. Ante cualquier duda o inconveniente con el producto Usted puede comunicarse con la Unidad de Farmacovigilancia Denver Farma al 0800-555-5036 o a través de la Página Web de Denver Farma: [www.denverfarma.com.ar](http://www.denverfarma.com.ar)

  
DENVER FARMA S.A  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
IF-2019-87294603-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 4 de 12



**DENVER FARMA**

**ORIGINAL**



### **Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, DENSULENT® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La hipoglucemia (nivel bajo de azúcar en sangre) puede ser grave. Si su nivel de azúcar en sangre baja mucho, puede perder la consciencia. Una hipoglucemia grave puede provocar daños en el cerebro y puede poner en peligro su vida. Si tiene síntomas de niveles bajos de azúcar en sangre, actúe inmediatamente ingiriendo carbohidratos para subir el nivel de azúcar en sangre y consulte a su médico.

Si tiene los siguientes síntomas, contacte inmediatamente a su médico:

Reacciones cutáneas a gran escala (erupción cutánea y picor por todo el cuerpo), hinchazón de la piel o de las membranas mucosas (angioedema), dificultad para respirar, descenso de la presión arterial con latido cardíaco rápido y sudoración. Estos podrían ser los síntomas de reacciones alérgicas graves a las insulinas y pueden poner en peligro su vida.

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

#### • **Hipoglucemia**

Al igual que todos los tratamientos con insulina, el efecto adverso más frecuente es la hipoglucemia; Hipoglucemia (niveles bajos de azúcar en sangre) significa que no tiene suficiente azúcar en sangre.

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

#### • **Alteraciones de la piel en el lugar de inyección.**

Si se inyecta insulina con demasiada frecuencia en el mismo punto de la piel, el tejido adiposo que se encuentra debajo de este punto puede encogerse (lipoatrofia) o engrosarse (lipohipertrofia). El engrosamiento del tejido adiposo se puede producir en el 1 al 2% de los pacientes, mientras que su encogimiento puede presentarse con poca frecuencia. Puede ocurrir que la insulina que inyecte en ese lugar no actúe bien. El cambio del punto de aplicación con cada inyección le ayudará a prevenir estos cambios de la piel.

#### • **Efectos adversos de la piel y reacciones alérgicas**

El 3 ó 4% de los pacientes pueden experimentar reacciones en el punto de inyección (p.ej. enrojecimiento, dolor intenso al inyectar poco habitual, picor, urticaria, hinchazón o inflamación).

Estas reacciones también pueden extenderse alrededor del punto de inyección. La mayor parte las reacciones leves a la insulina se resuelven habitualmente en unos días o en pocas semanas

**Efectos adversos raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).

#### • **Reacciones alérgicas graves a las insulinas**

Los síntomas relacionados podrían ser reacciones cutáneas a gran escala (erupción cutánea y picor por todo el cuerpo), hinchazón grave de la piel o de las membranas mucosas (angioedema) dificultad para respirar, descenso de la presión arterial con latido cardíaco rápido y sudoración. Estos podrían ser los síntomas de reacciones alérgicas graves a las insulinas y pueden poner en peligro su vida.

#### • **Reacciones oculares**

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

#### • **Trastornos generales**

En casos raros, el tratamiento con insulina puede provocar también una retención temporal de agua en el organismo, con hinchazón de las pantorrillas y los tobillos.

**Efectos adversos muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

En casos muy raros, puede provocar disgeusia (trastornos del gusto) y mialgia (dolores musculares).

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

El tratamiento con insulina puede hacer que el organismo produzca anticuerpos frente a la insulina (sustancias que actúan contra la insulina). En raras ocasiones, esto hará necesario modificar su dosis de insulina.

#### • **Otros efectos adversos en niños y adolescentes**

En general, los efectos adversos en niños y adolescentes de 18 años o menores son similares a los aparecidos en adultos. Se han comunicado con más frecuencia que en los adultos los reclamos sobre

  
DENVER FARMA S.A.  
Dra Esteban Rossi  
Presidenta

IF-2019-87294603-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A.  
Dra Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 5 de 12

reacciones en el lugar de inyección (dolor en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección) y reacciones de la piel (erupción, urticaria) en niños y adolescentes de 18 años.  
No se dispone de datos de seguridad en estudios clínicos en niños menores de 2 años.  
Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**Notificación de los efectos adversos:**

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 0800-555-5036 o a la Página Web de Denver Farma: [www.denverfarma.com.ar](http://www.denverfarma.com.ar)

- llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

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

**¿Qué debo hacer si utilicé más cantidad de la necesaria?**

**Si usa más DENSULENT® del que debiera**

**Si se ha inyectado demasiado DENSULENT®,** su nivel de azúcar en sangre puede llegar a ser muy bajo (hipoglucemia).

Compruebe su nivel de azúcar en sangre frecuentemente. En general, para prevenir la hipoglucemia debe comer más y controlar su nivel de azúcar en sangre.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

**Si olvidó usar DENSULENT®**

Si ha olvidado una dosis de DENSULENT® o si no se ha inyectado suficiente insulina, su nivel de azúcar en sangre puede aumentar mucho (hiperglucemia). Compruebe su nivel de azúcar en sangre frecuentemente. No se inyecte una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

**Si interrumpe el tratamiento con DENSULENT®**

Esto podría producir hiperglucemia grave (niveles muy altos de azúcar en sangre) y cetoacidosis (aumento del ácido en la sangre porque el organismo degrada las grasas en lugar del azúcar). No interrumpa su tratamiento con DENSULENT® sin consultar a su médico, él le dirá lo que debe hacer.

**Confusiones de insulina**

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

**¿Cómo debo conservar y mantener DENSULENT®?**

**Frascos ampolla:**

Conservar en la heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar ni colocar cerca del congelador o de un acumulador de frío. Descartar el producto en caso de congelamiento. Conservar el frasco-ampolla en el estuche para protegerlo de la luz.

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

Una vez en uso, el frasco-ampolla puede conservarse durante un máximo de 4 semanas en el estuche por debajo de 25°C y protegido del calor o de la luz directa.

No utilizar el frasco-ampolla después de este periodo de tiempo. Se recomienda anotar en la etiqueta la fecha de la primera utilización.


**Cartuchos, lapicera reusable DENVERPEN®:**

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar ni colocar cerca del congelador o de un acumulador de frío. Descartar el producto en caso de congelamiento. Conservar los cartuchos en el estuche para protegerlos de la luz.

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

Los cartuchos en uso (en la lapicera reusable DENVERPEN®) o para llevarlos como reserva, pueden conservarse durante un máximo de 4 semanas por debajo de 25°C y protegidos del calor directo o

  
DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

  
IF-2019-87294603-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A.  
Dra. Marcel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 6 de 12



**DENVER FARMA**

**ORIGINAL**



de la luz directa. El cartucho en uso en la lapicera DENVERPEN® no debe conservarse en heladera. No lo utilice después de este periodo de tiempo:

**Cartuchos, lapicera prellenada descartable DensuPen®:**

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar ni colocar cerca del congelador o de un acumulador de frío. Descartar el producto en caso de congelamiento.

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

La lapicera prellenada DensuPen® en uso o para llevarlos como reserva, pueden conservarse durante un máximo de 4 semanas por debajo de 25°C y protegidos del calor directo o de la luz directa. DensuPen® no debe conservarse en heladera. No lo utilice después de este periodo de tiempo.

La lapicera prellenada descartable DensuPen®: no se comparte, no se reutiliza. Descartar una vez agotada.

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

**Presentaciones de DENSULENT®**

Frasco- ampolla con 10 ml: Estuche con 1 frasco-ampolla.

Cartuchos de 3 ml (para uso con lapicera reutilizable DENVERPEN®): Estuche con 1 y 5 cartuchos

Lapicera prellenada descartable de 3 ml DensuPen®: Estuche con 1 y 5 lapiceras.

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.  
Certificado N° xxxxx**

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Julio de 2019

**DENSULENT® solución inyectable en lapicera prellenada descartable DensuPen®**

**Lapicera DensuPen®**

**INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y DESCARTE**

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

Su médico ha decidido que el medicamento Densulent® prellenado en la lapicera DensuPen® es apropiado para usted, basado en su capacidad para manipular este dispositivo aplicador de insulina.

Antes de usar el dispositivo aplicador de insulina DensuPen®, hable con su médico, farmacéutico o enfermera sobre la técnica de inyección adecuada.

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

Sostenga la lapicera como se muestra en las instrucciones. Para asegurar que usted puede leer la dosis correctamente, sostenga la lapicera horizontalmente, con el capuchón hacia la izquierda y el selector de dosis a la derecha como muestra la Figura 1.

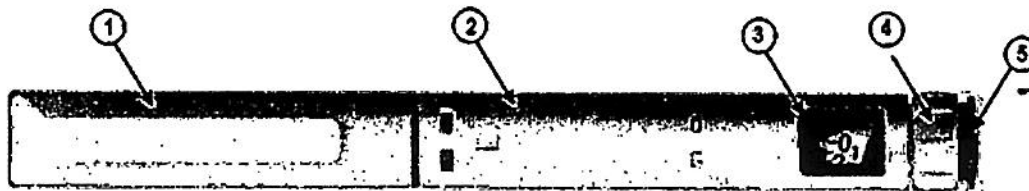
DensuPen® es una lapicera prellenada descartable que se utiliza para inyectar la insulina glargina Densulent®.

DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

IF-2019-87294603-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A.  
Dra Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 7 de 12

Usted puede fijar la dosis de 1 a 60 unidades de insulina glargina en pasos de 1 unidad. Cada lapicera DensuPen® contiene 300 unidades de insulina glargina. Guarde este prospecto para futuras consultas.

Figura 1. Diagrama esquemático de la lapicera:



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

### Información importante para aplicar Densulent® con la lapicera prellenada DensuPen®

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

### Paso 1. Comprobación de la Insulina

- A. Compruebe la etiqueta de su lapicera prellenada DensuPen® para asegurarse de que contiene la insulina correcta.
- B. Retire el capuchón de la lapicera.
- C. Compruebe el aspecto de su insulina. Densulent® es una insulina transparente. No utilice la lapicera prellenada DensuPen® si la insulina es opaca, con color o contiene partículas.

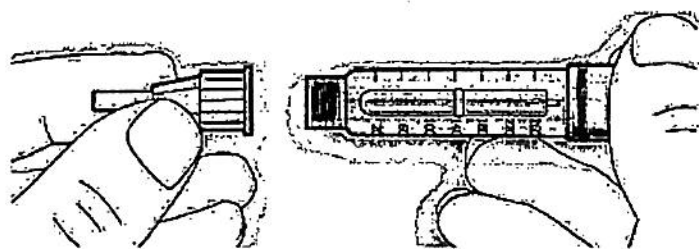
### Paso 2. Colocación de la aguja

- Utilice siempre una aguja nueva y estéril para cada inyección. Esto ayuda a prevenir contaminaciones y posibles bloqueos de la aguja. Utilizar exclusivamente agujas para lapiceras de insulina compatibles con el estándar ISO 11608-2.
- Antes de usar la aguja, lea cuidadosamente las "INSTRUCCIONES DE USO" que acompañan las agujas. Recuerde que las agujas que se muestran en las imágenes son solo ilustrativas.
- Limpie el sello de goma del extremo de la lapicera con un trozo pequeño de algodón embebido en alcohol.

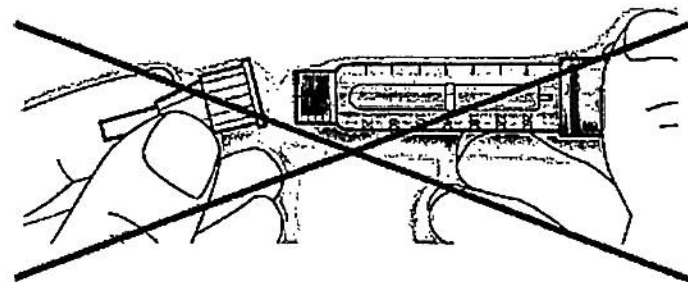
- A. Retire el sello protector de la nueva aguja.
- B. Alinee la aguja con la lapicera, y manténgala recta mientras la enrosca.

DENVER FARMA S.A.  
Dr. Esteban Rossi  
Presidente

IF-2019-87294603-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A.  
Dra. Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 8 de 12



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

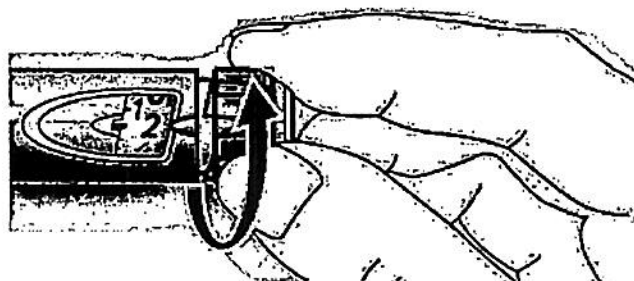


**Paso 3. Prueba de seguridad**

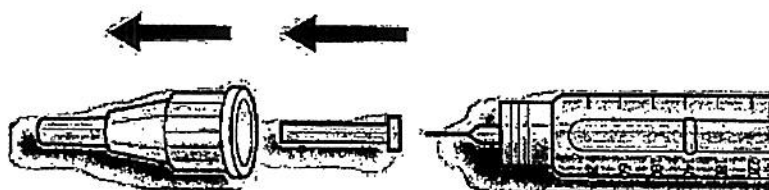
Antes de cada inyección realice siempre la prueba de seguridad. Esta garantiza que usted recibe la dosis exacta ya que:

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

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



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

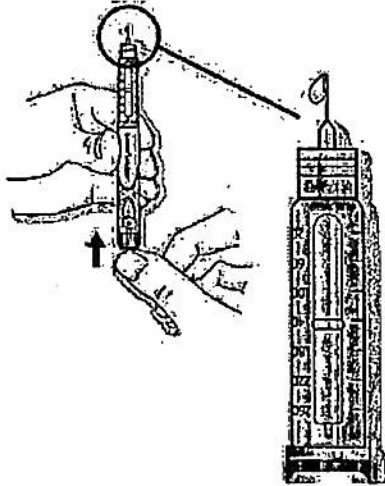


C. Sujete la lapicera con la aguja apuntando hacia arriba.

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

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

Puede ocurrir que tenga que realizar la prueba de seguridad varias veces hasta que aparezca insulina.



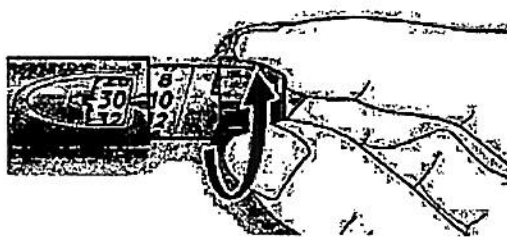
- Si no sale insulina, compruebe si todavía hay burbujas de aire y repita la prueba de seguridad dos veces más hasta eliminarlas.
- Si aun así no sale insulina, la aguja podría estar bloqueada. Cambie de aguja e inténtelo de nuevo.
- Si no sale insulina después de cambiar la aguja, su DensuPen® podría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

#### **Paso 4. Selección de la dosis**


Puede seleccionar la dosis en pasos de 1 unidad, desde un mínimo de 1 unidad hasta un máximo de 60 unidades. Si usted necesita una dosis superior a 60 unidades, deberá administrarse dos o más inyecciones.


A. Compruebe que en la ventana de la dosis aparece "0" después de la prueba de seguridad.

B. Seleccione su dosis (en el siguiente ejemplo, la dosis seleccionada es de 30 unidades). Si usted gira por demás el selector de la dosis, puede volver hacia atrás.



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

  
DENVER FARMA S.A.  
Dr Esteban Rossi  
Presidente

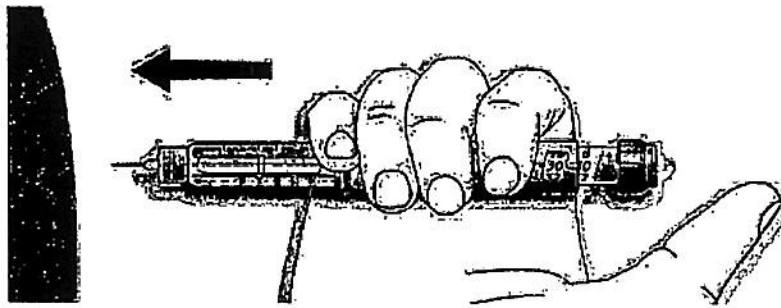
  
IF-2019-87294603-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A.  
Dra Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 10 de 12

**Paso 5. Inyectar la dosis**

A. Utilice el método de inyección indicado por su médico. Respete estrictamente los sitios de inyección indicados y el horario de administración de la dosis. Ante la menor duda consulte con su médico o farmacéutico. DENSULENT® se inyecta vía subcutánea (por debajo la piel). NO se inyecte DENSULENT® en una vena, porque esto cambiará su acción y puede provocar una hipoglucemia. Su médico le mostrará en qué áreas del cuerpo debe usted inyectarse DENSULENT®. Con cada inyección debe cambiar el lugar de la punción dentro del área concreta de la piel que esté usando. Asegúrese de que el producto DensuPen® se encuentre a temperatura ambiente antes de la inyección.

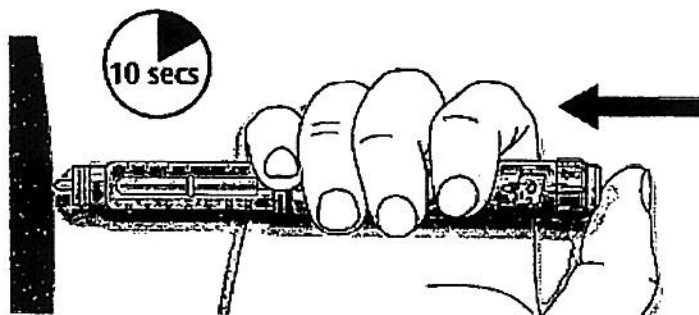
B. Limpie la piel en el sitio elegido para inyectar la dosis con un trozo pequeño de algodón embebido en alcohol. Deje secar la piel completamente antes de la inyección.

C. La aplicación se realiza habitualmente en el abdomen, en la zona deltoidea (hombros), la cara anterior de los muslos o en los glúteos. Inserte la aguja completamente por debajo de la piel, formando un pliegue entre el índice y el pulgar de una mano, reservando la mano más hábil para manejar el botón de inyección de la lapicera.



D. Libere la dosis presionando el botón de inyección por completo. El número que aparece en la ventana de la dosis volverá a "0" cuando se inyecte.


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



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

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

  
DENVER FARMA S.A  
Dr Esteban Rossi  
Presidente

  
IF-2019-87294603-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A  
Dra Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 11 de 12



Después de cada inyección elimine la aguja y conserve DensuPen® sin la aguja, esto ayuda a prevenir:

- Contaminaciones y/o infecciones
- Entrada de aire en el reservorio de insulina y pérdida de insulina que puede dar lugar a una dosis inexacta.

A. Coloque el protector exterior de la aguja en la aguja, y utilícelo para desenroscar la aguja de la lapicera. Para reducir el riesgo de accidentes con la aguja, no coloque nunca el protector interior.

- Si su inyección la realiza otra persona, o si usted está administrando una inyección a otra persona, debe tener especial precaución cuando elimine y deseche la aguja. Siga las instrucciones de seguridad recomendadas para eliminar y desechar la aguja (p. ej. siga las instrucciones de su médico), para reducir el riesgo de accidentes y la transmisión de enfermedades infecciosas.

B. Deseche la aguja de forma segura, tal y como le enseñó su profesional sanitario.

C. Coloque el capuchón de la lapicera siempre después de cada inyección y guarde la lapicera hasta su próxima inyección.

#### **Instrucciones de Conservación**

Revise el prospecto para seguir las instrucciones de cómo conservar DensuPen®. Si DensuPen® está conservado en frío debe sacarse de 1 a 2 horas antes de la inyección para que tome temperatura ambiente. La inyección de insulina fría es más dolorosa.

Conservar entre 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 DensuPen® de la heladera, para su uso o como repuesto puede utilizar el mismo por un lapso de 28 días. Durante este lapso puede mantenerse de manera segura a temperatura ambiente de hasta 25°C, protegido de la luz y el calor directo y no debe almacenarse en el congelador. No lo utilice luego de transcurrido este tiempo. DensuPen® debe desecharse en forma segura.

Ante cualquier duda o inconveniente con el producto Usted puede comunicarse con la Unidad de Farmacovigilancia Denver Farma al 0800-555-5036 o a través de la Página Web de Denver Farma: [www.denverfarma.com.ar](http://www.denverfarma.com.ar)

  
DENVER FARMA S.A  
Esteban Rossi  
Presidente

  
IF-2019-87294603-APN-DECBR#ANMAT  
DENVER FARMA S.A  
Dra Mabel Rossi  
Co-Director Técnico  
Página 12 de 12



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2019-87294603-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 25 de Septiembre de 2019

**Referencia:** INFO PACIENTE DENSULENT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.25 16:29:48 -0300'

Patricia Ines Aprea  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.25 16:29:48 -0300'

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

**CERTIFICADO Nº 59086**

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

**Razón social:** DENVER FARMA S.A.

**DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

**Nombre comercial:** DENSULENT.

**Nombre genérico:** INSULINA GLARGINA.

**Concentración:** 100 UI.

**Forma farmacéutica:** INYECTABLE.

**Formula cuali-cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:**

<b>Principio/s Activo/s</b>	<b>Contenido</b>	<b>Unidad de medida</b>
<b>Nombre Común</b>		

Sedes y Delegaciones

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

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869, CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME**  
Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Médicos**  
Av. Belgrano 1480, CABA

**Deleg. Mendoza**  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

**Deleg. Córdoba**  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

**Deleg. Paso de los Libres**  
Ruta Nacional 117, km.10,  
CO. TE CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

**Deleg. Posadas**  
Rogue González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

**Deleg. Santa Fé**  
Eva Perón, 2456,  
Santa Fé,  
Prov. de Santa Fé

INSULINA GLARGINA	100	UI
----------------------	-----	----

Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Metacresol <sup>1</sup>	2.70	mg
Glicerina para inyectable	17.0	mg
Cloruro de Zinc c.s.p.	62.7	µg
Ácido clorhídrico <sup>3</sup>	c.s.p. pH.	Ajustador de pH
Hidróxido de sodio <sup>3</sup>	c.s.p. pH.	Ajustador de pH
Agua para inyectables	c.s.p. 1.00	ml

### Origen y fuente del/de los Ingredientes/farmacéuticos /Activo/s:

Biotecnológico.

**Envase Primario:** Los envases primarios son un cartucho de 3 ml o in frasco ampolla de 10 ml. Ambos están hechos de vidrio borosilicato tipo I, transparente e incoloro.

En el caso del cartucho el cierre de uno de los extremos del cartucho es un disco de bromobutilo en contacto con el medicamento. En el extremo contrario tiene un émbolo de caucho de bromobutilo.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - Republica Argentina

Sede Central  
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME  
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL  
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos  
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres  
Ruta Nacional 117, km. 10,  
CO. TE. CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

Deleg. Santa Fé  
Eva Perón 2456,  
Santa Fé,  
Prov. de Santa Fé

El frasco ampolla se cierra con tapón de bromobutilo y precinto metálico flip-off.

El cartucho de 3 ml puede ser ensamblado dentro del dispositivo inyector.

**Presentaciones:** Lapicera prellenada 3 ml descartable. Estuche x 5 unidades. Cartucho 3 ml para usar con aplicador de insulina. 1 y 5 unidades. Frasco ampolla con 10 ml. 1 UNIDAD.

**Periodo de vida útil:** 24 (veinticuatro) MESES.

**Forma de conservación:** Conservar en la heladera entre 2º y 8ºC. No congelar o colocar cerca del compartimiento del congelador. Mantener el producto en su estuche, para proteger de la luz.

**Condición de expendio:** VENTA BAJO RECETA

**Vía de administración:** SUBCUTANEA.

**Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:** Agente antidiabético. Análogo de insulina de acción prolongada. Diabetes Mellitus, cuando el tratamiento con insulina sea requerido.

### 1. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

GAN & LEE PHARMACEUTICALS. Nº8 Jingseng North 3rd Street, Golden Bridge Science Industrial Base, Zhongguancun Science Park, Tongzhou District, Beijing, Republica Popular China-Preparación del Banco Maestro de células y del banco de células de trabajo. Fabricantes del ingrediente farmacéutico Activo Biológico y control de calidad.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - Republica Argentina

Sede Central  
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME  
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL  
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos  
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres  
Ruta Nacional 117, km 10,  
CO. TE CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas  
Rocío González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

Deleg. Santa Fé  
Eva Perón 2456,  
Santa Fé,  
Prov. de Santa Fé



**3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.**

DENVER FARMA S.A. Elaboración integral del producto terminado, control de calidad y liberación de lote de producto terminado. Mozart S/N. Centro Industrial Garín, Provincia de Buenos Aires.


El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la disposición autorizante.

Expediente N: 1-47-0000-9256-15-4

DISPOSICIÓN N°

8537

18 OCT 2019

  
**Dr. CARLOS CHIALE**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

Sedes y Delegaciones

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

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869, CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME**  
Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Médicos**  
Av. Belgrano 1480, CABA

**Deleg. Mendoza**  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

**Deleg. Córdoba**  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

**Deleg. Paso de los Libres**  
Ruta Nacional 117, km. 10,  
CO. TE CAR. Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

**Deleg. Posadas**  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

**Deleg. Santa Fé**  
Eva Perón 2456,  
Santa Fé,  
Prov. de Santa Fé