



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1085-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 23 de Octubre de 2018

Referencia: 1-47-0000-004521-18-2

VISTO el Expediente N° 1-47-4521-18-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada INSULINA GLARGINA/ OPTISULIN, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 54.542.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

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

Que de fojas 132 a 134 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. los nuevos prospectos e

información para el paciente presentados para la especialidad medicinal denominada INSULINA GLARGINA/ OPTISULIN, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el Certificado N° 54.542.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-36602910-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-4521-18-2

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.10.23 12:06:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA UL
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI
30715117564
Date: 2018.10.23 12:06:49 -0300'



ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO (Información para prescribir)

Optisulin®
INSULINA GLARGINA 100 U/ml
Solución inyectable - Vía S.C.

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

Industria alemana

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN

Cada mililitro de solución inyectable (en cartucho, frasco ampolla x 5ml y lapicera descartable) contiene:

Insulina glargina 100 U (equivalentes a 3,6378 mg).

Excipientes: m-cresol; agua para inyectable; cloruro de zinc; glicerol 85%; hidróxido de sodio / ácido clorhídrico c.s.p. pH 4.

Cada mililitro de solución inyectable en frasco-ampolla con 10 ml contiene:

Insulina glargina 100 U (equivalentes a 3,6378 mg).

Excipientes: m-cresol; agua para inyectable, cloruro de zinc; Glicerol 85%; hidróxido de sodio / ácido clorhídrico concentrado c.s.p. pH 4; polisorbato 20.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antidiabético. Análogo de insulina de acción prolongada.

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

INDICACIONES

Diabetes Mellitus, cuando el tratamiento con insulina sea requerido.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/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, diseñada para presentar una baja solubilidad en pH neutro. Con pH 4 (como en la solución inyectable Optisulin®) es completamente soluble.

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

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 comparada 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 su subsecuente activación de la vía mitogénica-proliferativa iniciada por el receptor IGF-1. Concentraciones fisiológicas de IGF-1 endógenas pueden activar la vía mitogénica-proliferativa; a pesar de esto las concentraciones terapéuticas encontradas en la terapia con insulina, incluyendo la terapia con Optisulin®, son considerablemente menores que las concentraciones farmacológicas requeridas para activar la vía IGF-1.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada

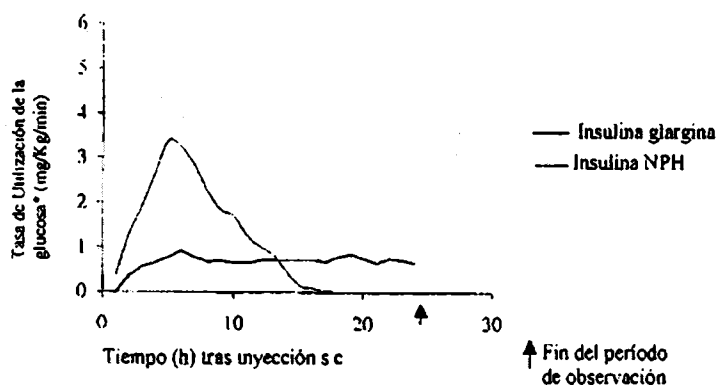
sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana R. Donati

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT40

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT

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 euglicémico llevados a cabo con sujetos sanos o pacientes con diabetes tipo 1, el inicio de la acción de la insulina glargina subcutánea fue más lento que con la insulina humana NPH, su perfil de efecto fue uniforme y sin picos y la duración del efecto fue prolongada. El gráfico que sigue a continuación muestra resultados provenientes de un estudio en pacientes. El tiempo medio transcurrido desde la inyección de la droga hasta la terminación de su efecto farmacológico fue de 14,5 horas para la insulina NPH mientras que el tiempo medio para la insulina glargina fue de 24 horas. En este punto, la mayoría de los pacientes tratados con insulina glargina seguía presentando una respuesta, lo que indica una duración aún más prolongada de la acción.

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



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

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

Un estudio de clampeo 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, de 2327 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 1563 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En general, la insulina glargina mantuvo o mejoró el nivel de control glucémico, determinado sobre la base de la hemoglobina glicosilada y la glucemia en ayunas. Además, comparados con los pacientes tratados con insulina humana NPH, el número de pacientes tratados con insulina glargina que registró algún episodio hipoglucémico fue menor.

Diabetes Tipo 1 en adultos (ver la Tabla 1)

En estudios fase III, los pacientes con diabetes tipo 1 (n=1119) se asignaron al azar al tratamiento basal-en bolo con Optisulin® 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. Optisulin® 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). Optisulin® tuvo un efecto más prolongado de reducción de la glucosa en ayunas que la insulina humana NPH administrada dos

sanofi argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada

IF-2018-36602063-APN-DEC/18#ANMAT

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT



SANOFI

ORIGINALES

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, Optisulin® tuvo un efecto similar sobre la glucosa en ayunas y la hemoglobina glicosilada. Sin embargo, fueron menos los pacientes tratados con Optisulin® 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 Optisulin® comparado con insulina humana NPH.

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

Diabetes Tipo 2 (ver la Tabla 1).

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

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

Diabetes Tipo 1 en niños (ver Tabla 2).

En un estudio clínico controlado (estudio 3003), con selección al azar, pacientes pediátricos (rango de edades entre 6 y 15 años) con diabetes tipo 1 (n=349) fueron tratados durante 28 semanas con régimen basal-en bolo donde fue usada insulina regular antes de cada comida. Optisulin® 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.

Diabetes tipo 1 en niños (de 1 a 6 años).

Un estudio de 24 semanas de grupos paralelos se llevó a cabo en 125 niños de 1 a 6 años con diabetes mellitus tipo 1 (61 niños de 2 a 5 años en el grupo de insulina glargina y 64 niños de 1 a 6 años en el grupo de insulina NPH), comparando insulina glargina administrada una vez al día por la mañana con la insulina NPH administrada una o dos veces al día como insulina basal. Ambos grupos recibieron insulina en bolo antes de las comidas.

La comparación de los dos regimenes de tratamiento en términos de hipoglucemia fue el objetivo primario del estudio. El punto final primario consistió en: excursiones de monitoreo continuo de glucosa por debajo de 70mg/dl (3,9 mm), confirmada por mediciones de glucosa en sangre mediante punción dactilar (FSBG, por sus siglas en inglés); otras mediciones FSBG <70mg/dl; y episodios de hipoglucemia sintomática.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Calle 14 de Septiembre 1000
Buenos Aires, Argentina

IF-2018-36602063-APN-DECBR#INMAT

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT



SANOFI

ORIGINAL 16

En general, la relación entre la tasa de eventos de este punto final compuesto para una administración diaria de Optisulin® comparado con NPH (administrado dos veces al día en la mayoría de los pacientes) fue de 1,18 (95 % IC: 0,97-1,44), por lo tanto, no cumplen con el margen de no inferioridad de 1,15.

La tasa de eventos de hipoglucemia sintomática es el componente más utilizado y clínicamente relevante del punto final compuesto. Las tasas de episodios de hipoglucemia sintomática fueron numéricamente inferiores en el grupo de insulina glargina, tanto globalmente (25,5 episodios por paciente-año, vs. 33,0 para NPH) como durante la noche (2,38 episodios por paciente-año, vs. 3,65 para la NPH).

Las variabilidades de hemoglobina glicosilada y glucosa fueron similares en ambos grupos de tratamiento. No se observaron nuevas señales de seguridad en este ensayo.

Tabla 1. Resumen de los resultados principales de los estudios clínicos Diabetes Mellitus Tipo 1 en adultos

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

Diabetes Mellitus Tipo 2

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

Sanofi Aventis Argentina S.A.
Buenos Aires, Argentina
Aprobada

Sanofi Aventis Argentina S.A.
Buenos Aires, Argentina
M.A. 18.040

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT



SANOFI

ORIGINAL

Tabla 2. Diabetes Mellitus Tipo 1 en niños

Población de diabéticos	Tratamiento	n°	Media al final del estudio (cambio medio respecto del valor basal)		% de pacientes	
			Hemoglobina glicosilada (%)	Glucemia en ayunas (mg/dl) ^b	Hipoglucemia nocturna ^a	Hipoglucemia severa ^c
Uso previo de un régimen de inyección basal de una dosis diaria						
con insulina regular humana	1x Optisulin®	106	9,15 (0,52)	179,8 (-23,2)	3,8% ^d	8,6%
	1x insulina humana NPH	98	9,26 (0,41)	189,2 (-14,0)	6,5%	4,3%
Uso previo de un régimen de inyección basal de más de una dosis diaria						
con insulina regular humana	1x Optisulin®	68	8,55 (0,05)	159,7 (-22,1)	5,9% ^d	10,3% ^e
	1x insulina humana NPH	77	8,86 (0,21)	171,0 (-6,3)	1,8%	7,0%


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

Dosificación diaria flexible

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

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


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Luciana Cabrera
 Apoderada


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Natalia R. Bonatti
 Farmacóloga - M.N. 16.111
 Ins. de Gestión y Control

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT



SANOFI

ORIGINAL

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

Duración del tratamiento	Estudio G: 24 semanas			Estudio H: 24 semanas		
Trat. en combinación con:	Insulina lispro			Glimepirida		
	Optisulin® Desayuno	Optisulin® Cena	Optisulin® Al acostarse	Optisulin® Desayuno	Optisulin® Cena	Optisulin® Al acostarse
Cantidad de sujetos tratado (ITT*)	112	124	128	234	226	227
HbA1c						
Promedio basal	7,56	7,53	7,61	9,13	9,07	9,09
Promedio final	7,39	7,42	7,57	7,87	8,12	8,27
Cambio promedio respecto del basal	-0,17	-0,11	-0,04	-1,26	-0,95	-0,82
Dosis basal de insulina (U)						
Promedio final	27,3	24,6	22,8	40,4	38,5	36,8
Cambio promedio respecto del basal	5,0	1,8	1,5	---	---	---
Dosis total de insulina (U)	-----//			NA**		
Promedio final	53,3	54,7	51,5	---	---	---
Cambio promedio respecto del basal	1,6	3,0	2,3	---	---	---

* Intención de tratar /// ** No aplicable

Retinopatía diabética

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

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

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

IC: intervalo de confianza

a: diferencia: Optisulin® - NPH

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

Efectos psicológicos

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

Ensayo ORIGIN (Estudio 4032)

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Sobrera
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Eduardo H. Donati
Gerente General - M.N. 15.099

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT



El ensayo ORIGIN (Reducción de eventos con una intervención temprana con Glargina) fue un estudio, internacional, multicéntrico, aleatorizado, de diseño factorial 2x2 realizado en 12537 participantes con alteración de la glucosa en ayunas (IFG), intolerancia a la glucosa (IGT) o principio de diabetes mellitus tipo 2 y evidencia de enfermedad CV. Los participantes fueron randomizados para recibir Optisulin® (n=6264), titulada a una FPG (por sus siglas en inglés, glucemia en ayunas) de 95 mg/dl (5,3 mM) o menos, o atención estándar (n=6273). Al inicio, los participantes tenían una edad media de 63,5 años, una duración media de la diabetes de 5,8 años en aquellos con diabetes pre-existente, y HbA1c media de 6.4%. La duración media del seguimiento fue de aproximadamente 6,2 años.

Al final del ensayo, el 81% de los participantes randomizados para recibir Optisulin® todavía se encontraban en tratamiento.

Los valores medios de HbA1c durante el tratamiento oscilaron entre 5,9 y 6,4% en el grupo de Optisulin®, y entre 6,2% y 6,6% en el grupo de atención estándar, a lo largo del periodo de seguimiento. La media de glucemia en ayunas luego de la titulación de dosis estuvo dentro del objetivo (≤ 95 mg/dL) en el grupo de Optisulin® durante la duración del estudio

Las tasas de hipoglucemia severa (participantes afectados por cada 100 participantes expuestos durante años) fueron de 1,05 para la insulina glargina y de 0,30 para el grupo de atención estándar.

Globalmente, se reportó hipoglucemia severa en el 3,7% de los participantes en el transcurso de este estudio de 6 años de duración (aproximadamente 0,6% por participante-año).

La media del cambio del peso corporal desde el inicio hasta la última visita durante el tratamiento fue 2,2 kg mayor en el grupo Optisulin® que en el grupo de atención estándar.

El objetivo primario de este estudio fue examinar el efecto de Optisulin® en dos resultados de eficacia compuestos co-primarios. El primero fue el tiempo hasta la primera ocurrencia de muerte CV, infarto miocardio (IM) o accidente cerebrovascular no fatal, y el segundo fue el tiempo hasta la primera aparición de cualquiera de los primeros eventos co-primarios o procedimiento de revascularización (cardíaca, carotídea, o periférica), u hospitalización por falla cardíaca.

Los puntos finales secundarios fueron:

- mortalidad por cualquier causa
- un resultado microvascular compuesto
- desarrollo de la diabetes tipo 2, en los participantes con IGT y/o IFG basal

Los resultados de los desenlaces primarios y secundarios, así como los resultados para cada componente de los co-primarios, se muestran en las dos tablas (tabla 4 para los análisis de tiempo hasta el evento, y tabla 5 para los análisis sin tiempo hasta el evento de desarrollo de diabetes) a continuación:

Tabla 4: ORIGIN: Tiempo hasta el inicio de los puntos finales primarios y secundarios

	Optisulin® N=6264	Atención estándar N=6273	Optisulin® vs Atención estándar
	Participantes con evento N(%)	Participantes con eventos N(%)	Razón de riesgos (95% CI)
Puntos Finales primarios			
Muerte CV, infarto miocardio (IM) o ACV no fatal	1041 (16,6)	1013 (16,1)	1,02 (0,94; 1,11)
Muerte CV, infarto miocardio (IM) o ACV no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca o procedimiento de revascularización	1792 (28,6)	1727 (27,5)	1,04 (0,97; 1,11)
Puntos finales secundarios			
Todas las causas de mortalidad	951 (15,2)	965 (15,4)	0,98 (0,90; 1,08)
Resultado microvascular compuesto *	1323 (21,1)	1363 (21,7)	0,97 (0,90; 1,05)
Componentes del punto final co-primario			
Muerte CV	580 (9,3)	576 (9,2)	1,00 (0,89; 1,13)
MI (fatal o no fatal)	336 (5,4)	326 (5,2)	1,03 (0,88; 1,19)
ACV (fatal o no fatal)	331 (5,3)	319 (5,1)	1,03 (0,89; 1,21)
Revascularización	908 (14,5)	860 (13,7)	1,06 (0,96; 1,16)
Hospitalización por falla cardíaca	310 (4,9)	343 (5,5)	0,90 (0,77; 1,05)

sanofi
 sanofi Argentina S.A.
 Estelita Cabrera
 Apoderada

IF-2018-36602063-APN-DECEB#ANMAT

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT

*con componentes de: fotocoagulación láser o la vitrectomía o ceguera por retinopatía diabética, progresión de albuminuria, o duplicación de la creatinina sérica o desarrollo de la necesidad de terapia de reemplazo renal

Tabla 5: Tasa de incidencia de diabetes hacia el final del estudio OGTT *

Tratamiento (N)	Optisulin® (6264)	Atención estándar (6273)
Número de participantes**	737	719
#Participantes que desarrollaron diabetes (%)	182 (24,7)	224 (31,2)
Odds Ratio (95% CI)	0,72 (0,58 a 0,91)	

* El fin del estudio OGTT se realizó 3-4 semanas después de suspender Optisulin®

** Participantes con pre-diabetes (IFG o IGT) al inicio del estudio, basado en una OGTT realizada entonces

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en la incidencia global de cáncer (todos los tipos combinados) o muerte por cáncer. El tiempo hasta el primer evento de cualquier tipo de cáncer o nuevo cáncer durante el estudio fue similar entre los dos grupos de tratamiento con los respectivos índices de riesgo de 0,99 (0,88 a 1,11) y 0,96 (0,85, 1,09).

La participación en ORIGIN durante un promedio de aproximadamente 6,2 años, mostró que el tratamiento con Optisulin® no alteró el riesgo de eventos cardiovasculares, mortalidad por cualquier causa o cáncer, en comparación con la terapia estándar de reducción de glucosa. En adición, el control metabólico se mantuvo en un nivel inferior al de la glucemia, con una disminución en el porcentaje de participantes desarrollando diabetes, a un costo de un modesto aumento de hipoglucemia y peso.

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) comparado con NPH (2,5 a 10,0 horas).

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

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

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

Luego de la inyección subcutánea de Optisulin® en sujetos sanos y pacientes diabéticos, la insulina glargina es rápidamente metabolizada en el carboxilo terminal de la cadena B con formación de dos metabolitos activos M1 (21A-Gli-insulina) y M2 (21A-Gli-des-30B-Tir-insulina). En plasma, el compuesto circulante principal es el metabolito M1. La exposición a M1 se incrementa con la dosis de administración de Optisulin®. Los hallazgos farmacocinéticos y farmacodinámicos indican que el efecto de la inyección subcutánea de Optisulin® 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 Optisulin® administrada.

Edad y sexo:

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

Tabaquismo:

Sanofi Argentina S.A.
Luciana Calzera
Apoderada

Sanofi Argentina S.A.
R. Bonati

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT



ORIGINAL

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

Obesidad:

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

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 (léase Farmacodinamia). 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").

POSOLÓGIA/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.

Optisulin® 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 Optisulin® 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 U (unidades). Estas unidades son exclusivas de Optisulin® y no son las mismas que las UI (unidades internacionales) o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina

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

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Leticia Cabrera
Apoderada

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT



ORIGINAL

hipoglucemia puede ser difícil de determinar en los adultos mayores. (Léase "Precauciones y Advertencias").

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

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

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 Optisulin®, la dosis inicial recomendada de Optisulin®, debe ser del 80% de la insulina glargina 300 U/ml que está siendo discontinuada.

En estudios clínicos, cuando los pacientes se transfirieron de un régimen de administración una vez al día de insulina NPH o insulina ultralenta a Optisulin® una vez al día, en general no se modificó la dosis inicial (es decir, cantidad de Unidades – U de Optisulin® 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 Optisulin® una vez al día al acostarse, para disminuir el riesgo de hipoglucemia la dosis inicial (U) se redujo habitualmente en aprox. 20% (en comparación con la cantidad diaria total de UI de insulina NPH) y luego se ajustó sobre la base de la respuesta del paciente.

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

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

- **Administración**

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

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

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

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

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

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

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

Para 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.

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

- **Mezcla, dilución**

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

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

CONTRAINDICACIONES

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT



ORIGINAL
53

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

• Generales

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

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

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

• Hipoglucemia

El momento en el que se presenta una hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas usadas y puede, por ende, modificarse cuando se cambia el régimen de tratamiento.

Al igual que con todas las insulinas, debe actuarse con especial precaución y es aconsejable una intensificación del monitoreo glucémico, en pacientes en los cuales las secuelas de los episodios hipoglucémicos podrían revestir particular relevancia clínica. Este sería el caso, por ejemplo, de pacientes con estenosis significativas de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia) así como de pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se los trata con fotocoagulación (riesgo de amaurosis transitoria como consecuencia de hipoglucemia).

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

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

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

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

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

Cuando se advierten valores normales o reducidos de hemoglobina glicosilada, debe considerarse la posibilidad de episodios recurrentes, no reconocidos (especialmente nocturnos), de hipoglucemia.

El cumplimiento del paciente con el régimen de dosificación y el régimen dietario, la correcta administración de insulina y el conocimiento de los síntomas de hipoglucemia son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia.

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

- cambio en la zona de inyección,
- aumento de la sensibilidad a la insulina (por ej., por eliminación de factores de estrés),
- actividad física desacostumbrada, más intensa o prolongada,


Mariano Carrera Argentina S.A.
Tuliana Carrera
Apoderada

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT



ORIGINAL

- enfermedad intercurrente (por ej., vómitos, diarrea),
- consumo inadecuado de alimentos,
- consumo de alcohol,
- determinados trastornos endocrinos no compensados y
- tratamiento concomitante con determinados medicamentos.

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

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

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

• **Enfermedad intercurrente**

Toda enfermedad intercurrente requiere una intensificación del monitoreo metabólico. En muchos casos, están indicados los análisis de orina para la determinación de cuerpos cetónicos y con frecuencia es necesario un ajuste de la dosis de insulina. El requerimiento insulínico está, a menudo, incrementado. En pacientes con diabetes tipo 1, debe mantenerse el suministro de carbohidratos aun cuando los pacientes sólo estén en condiciones de comer poco o ningún alimento o vomiten, etc.; en los pacientes con diabetes tipo 1 nunca debe suprimirse totalmente la insulina.

• **Lapiceras a utilizarse con los cartuchos**

Los cartuchos de Optisulin® deben ser utilizados con las siguientes lapiceras: Optipen, Autopen 24 y ClikSTAR, que entregan Optisulin® en incrementos de dosis unitarias.

Estos cartuchos no deben utilizarse con otras lapiceras reutilizables debido a que la exactitud de la dosis ha sido establecida únicamente con las lapiceras mencionadas.

Conducción de vehículos o realización de tareas riesgosas

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

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

INTERACCIONES

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

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

Los que siguen son ejemplos de sustancias que **pueden reducir el efecto hipoglucemiante**: corticoesteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpaticomiméticos (tales como epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagon, 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.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Cecilia Catzera
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Patricia P. Donati

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT



ORIGINAL
SS

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.

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. Optisulin® puede ser usado durante el embarazo, si es clínicamente necesario.

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

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

Lactancia

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

CARCINOGENESIS

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

MUTAGENICIDAD

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

TERATOGENICIDAD Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

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

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

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

INMUNOGENICIDAD

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

EMPLEO EN INSUFICIENTES HEPÁTICOS O RENALES.

Léase "Precauciones y advertencias".

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con las investigaciones clínicas, se enumeran a continuación por clase de sistema de órganos y por orden de disminución de la incidencia:

Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/10000$)

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Miguel H. Donati
IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

MedDRA clase de sistema de órganos	Muy común	Común	Poco común	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema inmune				Reacciones alérgicas	
Trastornos nutricionales y del metabolismo	Hipoglucemia				
Trastornos del sistema nervioso					Disgeusia
Trastornos oculares				Deterioro de la visión Retinopatía	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Lipohipertrofia	Lipoatrofia		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo					Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de inyección		Edema	

• **Hipoglucemia**

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

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

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

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

• **Ojos**

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

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

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

• **Lipodistrofia**

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

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

En estudios clínicos, con regímenes que incluían insulina glargina, se observaron reacciones en el lugar de la inyección en 3 a 4% de los pacientes. Al igual que con cualquier tratamiento insulínico,

sanofi
avenida Argentina 5
Luciana Chirón
Apoderada

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT



ORIGINAL

ST

dichas reacciones incluyen enrojecimiento, dolor, picazón, urticaria, hinchazón e inflamación. La mayoría de las reacciones menores a la insulina suele resolverse en el término de unos pocos días a unas pocas semanas.

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

• **Otras reacciones**

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos a la insulina. En estudios clínicos, se observaron anticuerpos que presentaban una reacción cruzada con la insulina humana y la insulina glargina con incidencias similares en los grupos tratados con NPH y con insulina glargina. En casos aislados, la presencia de dichos anticuerpos puede requerir un ajuste de la dosis de insulina a fin de corregir una tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

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

Tratamiento

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

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

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

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

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

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

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

Optisulin® solución inyectable en lapicera prellenada descartable SoloSTAR®

Lapicera SoloSTAR®

INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y DESCARTE

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

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

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

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

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

SoloSTAR® es una lapicera prellenada descartable para inyectar insulina.

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

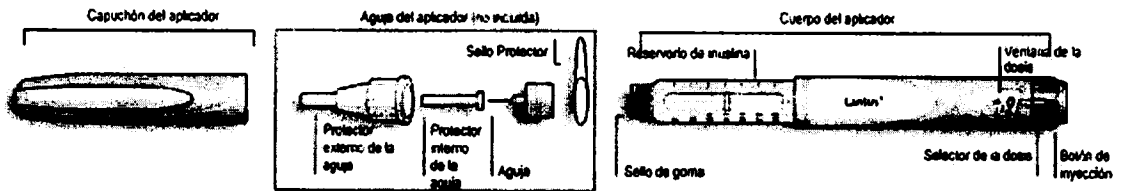
sandoz argentina S.A.
Ludmila Carrera
Apoderada

Handwritten signature and stamp

IF-2018-36602063-APN-DEOBR#ANMAT

Guarde este prospecto para futuras consultas.

Diagrama esquemático de la lapicera:



Información importante para utilizar SoloSTAR®

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

Paso 1. Comprobación de la insulina

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

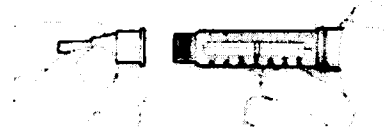
Paso 2. Colocación de la aguja

Utilice siempre una aguja nueva y estéril para cada inyección. Esto ayuda a prevenir contaminaciones y posibles bloqueos de la aguja.

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

- Limpie el sello de goma con alcohol.

- A. Retire el sello protector de la nueva aguja.
- B. Alinee la aguja con la lapicera, y manténgala recta mientras la inserta (enrósquela o empújela dependiendo del tipo de aguja).



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



Paso 3. Prueba de seguridad

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

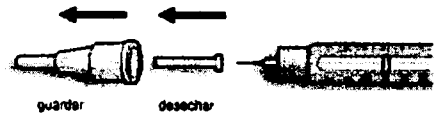
1. se asegura que la lapicera y la aguja funcionan perfectamente
2. se eliminan las burbujas de aire

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT

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



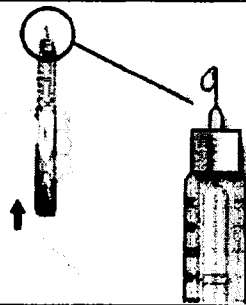
B. Retire el protector exterior de la aguja y guárdelo para retirar la aguja utilizada después de cada inyección. Retire el protector interior de la aguja y deséchelo.



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

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

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



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

- Si no sale insulina, compruebe las burbujas de aire y repita la prueba de seguridad dos veces más hasta eliminarlas.
- Si 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 SoloSTAR® podría estar estropeado. No use este SoloSTAR®.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Estela R. Dorati
IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT

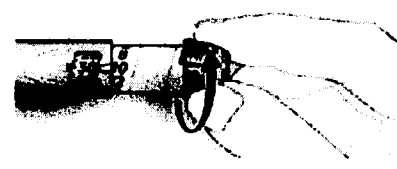
IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT

60

Paso 4. Selección de la dosis

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

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



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

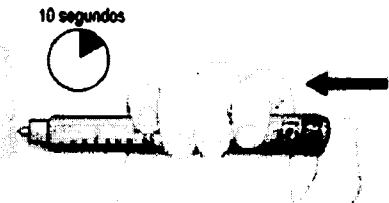
Paso 5. Inyectar la dosis

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



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

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



Paso 6. Retirar y eliminar la aguja

Después de cada inyección elimine la aguja y conserve SoloSTAR® sin la aguja.

Esto ayuda a prevenir:

- Contaminaciones y/o infecciones
 - Entrada de aire en el reservorio de insulina y pérdida de insulina que puede dar lugar a una dosis inexacta.
- A. Coloque el protector exterior de la aguja en la aguja, y utilícelo para desenroscar la aguja de la lapicera. Para reducir el riesgo de accidentes con la aguja, no coloque nunca el protector interior.
 - Si su inyección la realiza otra persona, o si usted está administrando 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

Luciano Cabrera
 sanofiaventis Argentina S.A.
 Luciano Cabrera
 Apoderada

sanofiaventis Argentina S.A.
 Avenida ...
 ...

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT



SANOFI

ORIGINAL

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre +2°C y +8°C (en heladera). Proteger de la luz. No congelar. No colocar cerca del congelador o de un envase congelado. Descartar el producto en caso de congelamiento.
 Revisar antes de usar. Solo debe utilizarse si la solución es límpida e incolora, sin partículas visibles y si su consistencia es acuosa.
 El frasco-ampolla, el cartucho y Optisulin® SoloSTAR® pueden mantenerse sin refrigerar y usarse hasta 28 días después de retirados de la heladera, alejados del calor y la luz directos, siempre que la temperatura no supere los 30°C. No usar después de este plazo. Una vez colocado el cartucho, el aplicador no debe guardarse en la heladera.
 Lapicera prellenada descartable SoloSTAR®: no compartirla. No reutilizar. Descartar una vez agotada.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE. EL MEDICAMENTO VENCE EL ÚLTIMO DÍA DEL MES QUE SE INDICA EN EL ENVASE.

PRESENTACIONES

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

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.

Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

www.sanofi.com.ar

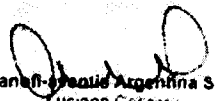
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

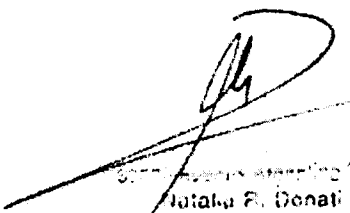
Certificado N° 49.147

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

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

Última Revisión: CCDS V18_Optisulin_sav004/Abr18 - Aprobado por Disposición N°


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Luciana Cabrera
 Apoderada


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Natalia E. Donati
 Lic. en Farmacia N° 16.040
 Inscripción N° 16.040

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT

IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-36602063-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 31 de Julio de 2018

Referencia: PROSPECTO OPTISULIN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 38 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.31 15:38:09 -03'00'

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=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.31 15:38:11 -03'00'



62 ORIGINAL

Proyecto de Información para el paciente

OPTISULIN®
INSULINA GLARGINA 100 U/ml
Solución inyectable - vía subcutánea

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

Industria alemana

VENTA BAJO RECETA

Lea toda la Información para el paciente antes de comenzar a tomar OPTISULIN®
Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente.
Si tiene más preguntas consulte con su médico.

Este medicamento le fue prescripto 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 ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Utilice siempre OPTISULIN® /Insulina Glargina como su médico le ha indicado.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es OPTISULIN® y para qué se utiliza?
2. Antes de usar OPTISULIN®
3. ¿Cómo debo usar OPTISULIN®?
4. Posibles efectos adversos
5. ¿Qué debo hacer si utilicé más cantidad de la necesaria?
6. ¿Cómo debo conservar y mantener OPTISULIN®?
7. Información adicional

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

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

Optisulin® se utiliza en 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.

2. Antes de usar OPTISULIN®

No use Optisulin®

Si es alérgico a insulina glargina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección *Información adicional*).

Advertencias y precauciones

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

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 su 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 cuando se encuentre mal o se ponga enfermo.

Enfermedades y lesiones

El manejo de su diabetes puede necesitar un cuidado especial en las siguientes situaciones:

IF-2018-36602910-APN-DECBR#ANMAT

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.

Catalina F. Bonelli

IF-2018-36602910-APN-DECBR#ANMAT



63 ORIGINAL

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).
- Si no come lo suficiente, su nivel de azúcar en sangre puede bajar demasiado (hipoglucemia).

En la 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 tomando suficientes hidratos de carbono. Informe siempre a las personas que se ocupan de su cuidado o tratamiento de que necesita insulina.

Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga duración y enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular previo que fueron tratados con pioglitazona e insulina sufrieron insuficiencia cardíaca. Informe a su médico lo antes posible si sufre síntomas de insuficiencia cardíaca como falta de aliento poco corriente o aumento rápido de peso o hinchazón localizada (edema).

Uso de Optisulin® 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. Pregunte a su médico, antes de tomar un medicamento, si éste puede afectar a su nivel de azúcar en sangre, y qué medidas debe adoptar, en su 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 la 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 monoaminooxidasa (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 el 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 la sangre puede subir o bien 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).

La pentamidina (utilizada para tratar algunas enfermedades causadas por parásitos) puede causar una hipoglucemia, que algunas veces puede ir seguida de una hiperglucemia.

Sanofi Argentina S.A.
Calle Cabrera
Apoderada

IF-2018-36602910-VAPN-DECBR#ANMAT

IF-2018-36602910-APN-DECBR#ANMAT



69

ORIGINAL

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

Uso de Optisulin® 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 período de lactancia, consulte a su médico puesto que puede necesitar ajustes en su dosis de insulina y en su dieta.

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.

3. ¿Cómo debo utilizar OPTISULIN®?

Utilice siempre Optisulin® 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 Optisulin® que necesita cada día y a qué hora,
- le indicará cuándo debe analizar su nivel de azúcar en sangre, y si necesita llevar a cabo análisis de orina,
- le indicará cuándo puede necesitar inyectarse una dosis más alta o más baja de Optisulin®.

Optisulin® es una insulina de acción prolongada. Su médico le puede indicar que la use en combinación con una insulina de acción corta 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 300U/ml a Optisulin®, 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. Para más información, ver el recuadro que aparece al final del prospecto.

Uso en niños y adolescentes

Optisulin® puede utilizarse en adolescentes y niños de 2 años y mayores. No existe experiencia con el uso de Optisulin® en niños menores de 2 años.

Frecuencia de administración

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

Forma de administración

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

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

Cómo manejar los viales

IF-2018-36602910-APN/DEC/BR#ANMAT

18/04/2018 14:41:18

Página 3 de 9
página 5 de 18

IF-2018-36602910-APN-DECBR#ANMAT



65

ORIGINAL

Inspeccione el vial 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. Asegúrese de que la insulina no se contamina con alcohol u otros desinfectantes, ni con otras sustancias. No mezcle Optisulin® con ninguna otra insulina o medicamento. No lo diluya. Su mezcla o dilución pueden modificar la acción de Optisulin®.

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 Optisulin®, haga que lo revise su médico o su farmacéutico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

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

La hipoglucemia (nivel bajo de azúcar en sangre) puede ser muy grave. Si su nivel de azúcar en sangre baja mucho, puede perder el conocimiento. 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** para subir su nivel de azúcar en sangre.

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

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.**

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 inyección con cada inyección 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 de 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**

IF-2018-36602910-APN-DECBR#ANMAT



ORIGINAL

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 reclamos sobre 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 o menores que en adultos.

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.

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

Si usa más Optisulin® del que debiera

Si se ha inyectado demasiado Optisulin®, 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.

Si olvidó usar Optisulin®

Si ha olvidado una dosis de Optisulin® 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 tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Optisulin®

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 Optisulin® 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 Optisulin® y otras insulinas.

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

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

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

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

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

6. ¿Cómo debo conservar y mantener OPTISULIN®?

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

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

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

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Coltrana
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
IF-2018-36602910-APN-DEC-BR/ANMAT

IF-2018-36602910-APN-DECBR#ANMAT

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE. EL MEDICAMENTO VENCE EL ÚLTIMO DÍA DEL MES QUE SE INDICA EN EL ENVASE.

7. Información adicional

Cada mililitro de solución inyectable (*en cartucho, frasco ampolla y lapicera descartable*) contiene: Insulina glargina 100 U (equivalentes a 3,6378 mg).

Excipientes: m-cresol; agua para inyectable; cloruro de zinc; glicerol 85%; hidróxido de sodio / ácido clorhídrico c.s.p. pH 4.

Cada mililitro de solución inyectable en frasco-ampolla con 10 ml contiene:

Insulina glargina 100 U (equivalentes a 3,6378 mg).

Excipientes: m-cresol; agua para inyectable, cloruro de zinc; Glicerol 85%; hidróxido de sodio / ácido clorhídrico concentrado c.s.p. pH 4; polisorbato 20.

**OPTISULIN® solución inyectable en lapicera prellenada descartable SoloSTAR®
Lapicera SoloSTAR®
INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y DESCARTE**

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

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

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

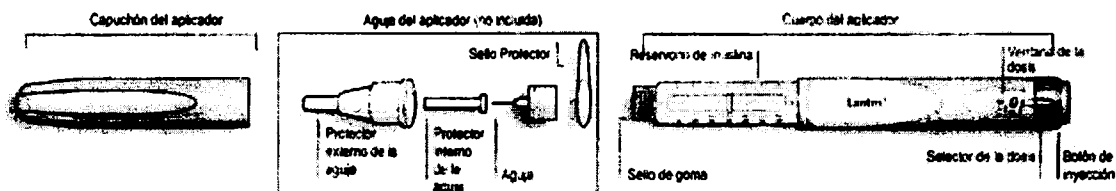
Lea estas instrucciones detenidamente antes de usar su SoloSTAR®. Si usted no está capacitado para usar SoloSTAR® o seguir completamente las instrucciones por sí solo, debe usar SoloSTAR® sólo si cuenta con la ayuda de una persona que pueda seguir completamente las instrucciones. Sostenga la lapicera como se muestra en las instrucciones. Para asegurar que usted puede leer la dosis correctamente, sostenga la lapicera horizontalmente, con la aguja hacia la izquierda y el selector de dosis a la derecha como muestra la imagen que sigue.

SoloSTAR® es una lapicera prellenada descartable para inyectar insulina.

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

Guarde este prospecto para futuras consultas.

Diagrama esquemático de la lapicera:



Información importante para utilizar SoloSTAR®

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

Disponga siempre de un SoloSTAR® de reserva, por si su SoloSTAR® se pierde o estropea.

IF-2018-36602910-APN-DECBR#ANMAT

Paso 1. Comprobación de la insulina

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

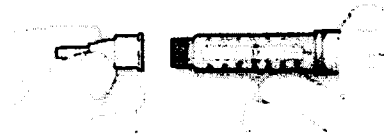
Paso 2. Colocación de la aguja

Utilice siempre una aguja nueva y estéril para cada inyección. Esto ayuda a prevenir contaminaciones y posibles bloqueos de la aguja. Antes de usar la aguja, lea cuidadosamente las "INSTRUCCIONES DE USO" que acompañan las agujas. Recuerde que las agujas que se muestran en las imágenes son solo ilustrativas.

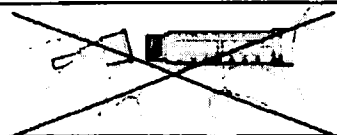
- Limpie el sello de goma con alcohol.

A. Retire el sello protector de la nueva aguja.

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



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



Paso 3. Prueba de seguridad

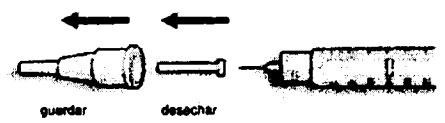
Antes de cada inyección realice siempre la prueba de seguridad. Esta garantiza que usted recibe la dosis exacta ya que:

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

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



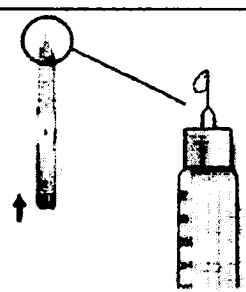
B. Retire el protector exterior de la aguja y guárdelo para retirar la aguja utilizada después de cada inyección. Retire el protector interior de la aguja y deséchelo.



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

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

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



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

- Si no sale insulina, compruebe las burbujas de aire y repita la prueba de seguridad dos veces más hasta eliminarlas.

Sanofi Argentina S.A.
Luz Corra Labrera
Apoderada

IF-2018-36602910-APN-DESB-#ANMAT

IF-2018-36602910-APN-DECBR#ANMAT

- 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 SoloSTAR® podría estar estropeado. No use este SoloSTAR®.

Paso 4. Selección de la dosis

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

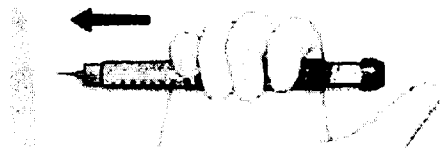
- A. Compruebe que en la ventana de la dosis aparece "0" después de la prueba de seguridad.
- B. Seleccione su dosis (en el siguiente ejemplo, la dosis seleccionada es de 30 unidades). Si usted gira demás el selector de la dosis, puede volver hacia atrás.



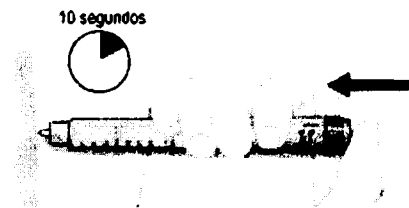
- No presione el botón de inyección mientras gira, ya que la insulina podría salir.
- No podrá girar el selector de la dosis si el número de unidades supera las que quedan en la lapicera. No fuerce el selector de la dosis. En este caso usted puede inyectarse lo que queda en la lapicera y completar su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

Paso 5. Inyectar la dosis

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



- D. Mantenga el botón de inyección presionado por completo. Lentamente cuente hasta 10 antes de retirar la aguja de la piel. Esto garantiza que se libera la dosis completa. El émbolo de la lapicera se mueve con cada dosis. El émbolo llegará al final del cartucho cuando se hayan utilizado el total de las 300 unidades.



Paso 6. Retirar y eliminar la aguja

Después de cada inyección elimine la aguja y conserve SoloSTAR® sin la aguja.

Esto ayuda a prevenir:

- Contaminaciones y/o infecciones
 - Entrada de aire en el reservorio de insulina y pérdida de insulina que puede dar lugar a una dosis inexacta.
 - A. Coloque el protector exterior de la aguja en la aguja, y utilícelo para desenroscar la aguja de la lapicera. Para reducir el riesgo de accidentes con la aguja, no coloque nunca el protector interior.
 - Si su inyección la realiza otra persona, o si usted está administrando 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.
- Coloque el capuchón de la lapicera siempre después de cada inyección y guarde la lapicera hasta

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Calabrera
Apoderada

IF-2018-36602910-APN-DECBR#40514 T.A.

[Handwritten signature]
Página 8 de 9

IF-2018-36602910-APN-DECBR#ANMAT



ORIGINAL

su próxima inyección.

Instrucciones de Conservación

Revise el prospecto para seguir las instrucciones de cómo conservar SoloSTAR®.

Si SoloSTAR® está conservado en frío, debe sacarse de 1 a 2 horas antes de la inyección para que tome temperatura ambiente. La inyección de insulina fría es más dolorosa.

Conservar entre +2°C y +8°C (en heladera) hasta su primer uso. Proteger de la luz. No congelar. No colocar cerca del congelador o de un envase congelado.

Luego de retirar su SoloSTAR® de la heladera, para su uso o como repuesto, puede utilizar el mismo por un lapso de 28 días. Durante este lapso puede mantenerse de manera segura a temperatura ambiente de hasta 30°C, protegido de la luz y el calor directo y no debe almacenarse en el congelador. No lo utilice luego de transcurrido este tiempo.

SoloSTAR® debe desecharse en forma segura

PRESENTACIONES

- Lápiz jeringa prellenada descartable SoloSTAR® con 3 ml, en estuche con 1, 4 y 5 lapiceras.
- Frascos-ampolla con 5 y 10 ml: estuche con 1 frasco-ampolla
- Cartuchos con 3 ml para uso con aplicador de insulina: estuches con 1, 4 y 5 cartuchos

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.

Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

www.sanofi.com.ar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49147

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

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

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

Última revisión: Optisulin-PIP_sav004/Abr18- Aprobado por Disposición N°


sanofi-aventis Argentina S.A.
Lucina Cabrera
Apoderada

IF-2018-36600910-APN-DECBR#ANMAT


Natalia R. Donat
Lic. en Farmacia - M.N. 16.040
Directora Técnica

Ultima revisión: Optisulin-PIP_sav004/Abr18 - Aprobado por Disposición N°

página 17 de 18

Página 9 de 9

IF-2018-36602910-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-36602910-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 31 de Julio de 2018

Referencia: INFO PACIENTE OPTISULIN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.31 15:39:52 -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=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.31 15:39:53 -0300