



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

DISPOSICIÓN Nº 8649

BUENOS AIRES,
22 DIC 2014

VISTO el Expediente Nº 1-47-1110-63-13-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la ley 16.463 en los decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto RYZODEG® / INSULINA DEGLUDEC-INSULINA ASPARTICA, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 3397/12.

Que a fojas 1028 a 1047, 1048, 1049 a 1050 y 1159 a 1165 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de la evaluación farmacéutica y biológica, pre-clínica y clínica de esta Administración Nacional, mediante el cual se concluye que el producto cuya



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

DISPOSICIÓN Nº **8 6 4 9**

autorización se solicita presenta un aceptable balance riesgo-beneficio, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto RYZODEG® para la indicación solicitada.

Que asimismo, las mencionadas áreas técnicas, en el aludido informe, enumeran las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA; 2) que en atención a que se trata de una nueva entidad terapéutica de origen de biotecnológico deberá cumplir con el plan de gestión de riesgo presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento; 3) que considera necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) a los fines de garantizar la seguridad del producto, el titular deberá presentar Material formativo para los médicos (con el objeto de minimizar los errores de la administración) y a los pacientes y sus cuidadores (para que puedan reconocer los efectos adversos graves y que sepan cuando deben solicitar atención urgente a sus médicos); 5) presentar resultados de estudios clínicos que se realizan para evaluar la seguridad del producto especialmente en insuficiencia cardíaca y otras afecciones cardiológicas relevantes. Dichos informes deberán dirigirse a la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofarmacos del INAME una vez al año; 6) todo cambio en el perfil de seguridad o eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

✓
FL



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

DISPOSICIÓN N°

8 6 4 9

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y el seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

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

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

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta los dispuestos por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto RYZODEG® / INSULINA DEGLUDEC - INSULINA ASPARTICA dentro del Sistema

fh



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

DISPOSICIÓN Nº 8649

de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT Nº 3683/11 y complementarias.

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

Que se aprobó los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

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

Que se actúa en ejercicio de las facultadas conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial RYZODEG® y nombre

fil



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

DISPOSICIÓN N°

8 6 4 9

genérico INSULINA DEGLUDEC-INSULINA ASPARTICA, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2, será importada en la Republica Argentina por NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTICULO 2º. - Autorízase los textos de los rótulos, prospectos e información para el paciente que obran a fojas 976, 991 y 1006 para rótulos; 1056 a 1069, 1089 a 1104, 1124 a 1139 para los prospectos y 1070 a 1088, 1105 a 1123, 1140 a 1158 para información para el paciente; desglosándose los de fojas 1006 para rótulos, 1056 a 1069 para prospectos y 1070 a 1088 para información para el paciente.

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

ARTICULO 4º. - Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondientes de esta Administración Nacional y contar con el plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por el departamento de Farmacovigilancia.

Handwritten signature



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

DISPOSICIÓN Nº **8 6 4 9**

ARTICULO 5º. - Establécese que la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

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

ARTICULO 7º. - Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT Nº 3683/11.

ARTICULO 8º. - La vigencia del certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTICULO 9º. - Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Por el Departamento de Mesa de Entrada notifíquese al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.


Expediente Nº 1-47-1110-63-13-2

DISPOSICIÓN Nº

8 6 4 9


Dr. FEDERICO KASKI
Superadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

8649 
novo nordisk*



Proyecto de Información para el paciente

Ryzodeg® FlexTouch® 100 unidades/ml solución inyectable en lapicera prellenada

Insulina Degludec/Insulina Aspártica

Industria Danesa

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1 Qué es Ryzodeg® y para qué se utiliza
- 2 Qué necesita saber antes de empezar a usar Ryzodeg®
- 3 Cómo usar Ryzodeg®
- 4 Posibles efectos adversos
- 5 Conservación de Ryzodeg®
- 6 Contenido del envase e información adicional

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

Ryzodeg® se utiliza en los adultos para tratar la diabetes mellitus. Ayuda al cuerpo a reducir el nivel de azúcar en sangre.

Ryzodeg® contiene dos tipos de insulina:

- Una insulina basal llamada insulina degludec, que tiene un efecto hipoglucemiante prolongado.
- Una insulina de acción rápida llamada insulina aspártica, que reduce el nivel de azúcar en sangre justo después de inyectarse.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar Ryzodeg®?

No use Ryzodeg®:

- Si es alérgico a la insulina degludec, la insulina aspártica o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar Ryzodeg®. Es importante que conozca la siguiente información:

- Nivel de azúcar en sangre bajo (hipoglucemia) – Si su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo, siga las instrucciones correspondientes de la sección 4 "Posibles efectos adversos".

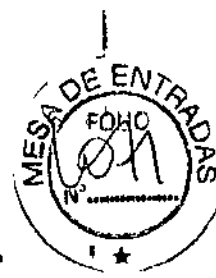
8-9564-90-001-1

DR. MARIA MARTA ABDALA
APDO. 10A
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

1 of 19

8649



- Nivel de azúcar en sangre alto (hiperglucemia) – Si su nivel de azúcar en sangre es demasiado alto, siga las instrucciones correspondientes de la sección 4 "Posibles efectos adversos".
- Cambio desde otras insulinas – Puede que necesite un ajuste en su dosis de insulina si se cambia desde otro tipo, marca o fabricante de insulina. Hable con su médico.
- Uso de Pioglitazona junto con insulina – Ver sección "Pioglitazona" más adelante.
- Alteraciones de la visión – Una mejora brusca del control glucémico puede provocar un empeoramiento temporal de la alteración de la visión debida a la diabetes. Si experimenta algún problema con su visión, hable con su médico.
- Uso de la insulina correcta – Compruebe siempre la etiqueta de su insulina antes de cada inyección para evitar confusiones entre Ryzodeg® y otras Insulinas. En caso de visión reducida, ver sección 3 "Como usar Ryzodeg®". En caso de visión reducida, ver sección 3 "Como usar Ryzodeg®".

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños o adolescentes puesto que no hay experiencia en el uso de Ryzodeg® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Ryzodeg® con otros medicamentos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos afectan al nivel de azúcar en sangre, con la consiguiente necesidad de cambiar su dosis de insulina.

A continuación se indican los principales medicamentos que pueden afectar a su tratamiento con insulina.

Su nivel de azúcar en sangre puede disminuir (hipoglucemia) si toma:

- Otros medicamentos para la diabetes (oral e inyectable).
- Sulfonamidas, para tratar infecciones.
- Esteroides anabólicos, como la testosterona.
- Beta-bloqueantes, para tratar la tensión arterial alta. Estos pueden dificultar el reconocimiento de los signos de aviso de un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo (ver en la sección 4 'Síntomas de aviso de un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo').
- Ácido acetilsalicílico (y otros salicilatos), para aliviar el dolor y bajar la fiebre leve.
- Inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), para tratar la depresión.
- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), para tratar ciertos problemas cardíacos o la tensión arterial alta.

Su nivel de azúcar en sangre puede aumentar (hiperglucemia) si toma:

- Danazol, para tratar la endometriosis.
- Anticonceptivos orales (píldora anticonceptiva).
- Hormonas tiroideas, para tratar problemas de la glándula tiroides.
- Hormona de crecimiento, para tratar un déficit de dicha hormona.
- Glucocorticoides, como la cortisona, para tratar la inflamación.

8-9564-90-001-1

MARIA MARTA ABDALA
APODADA
NOVO NORDISK FARMACIA ARG. S.A.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
DIRECTOR TÉCNICO
NOVO NORDISK FARMACIA ARG. S.A.

2 of 19



- Simpaticomiméticos, como epinefrina (adrenalina), salbutamol o terbutalina, para tratar el asma.
- Tiazidas, para tratar la tensión arterial alta o si su cuerpo retiene demasiado líquido.

Octreotida y lanreotida, utilizados para el tratamiento de la acromegalia, un trastorno poco frecuente caracterizado por una producción excesiva de hormona de crecimiento. Estos medicamentos pueden aumentar o disminuir sus niveles de azúcar en sangre.

Pioglitazona, antidiabético oral utilizado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga duración y enfermedad cardíaca o ictus previo que fueron tratados con pioglitazona e insulina, desarrollaron insuficiencia cardíaca. Informe a su médico inmediatamente si tiene signos de insuficiencia cardíaca tales como una inusual falta de aire, aumento rápido de peso o inflamación localizada (edema).

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores (o no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Uso de Ryzodeg® con alcohol

Si bebe alcohol, puede cambiar su necesidad de insulina ya que su nivel de azúcar en sangre puede verse aumentado o disminuido. Por lo tanto, debe controlar su nivel de azúcar en sangre con más frecuencia de la habitual.

Embarazo y lactancia

No se sabe si Ryzodeg® afecta al feto durante el embarazo. Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Puede que sea necesario modificar la dosis de insulina mientras esté embarazada y tras el parto. Durante el embarazo es necesario un control cuidadoso de su diabetes. Evitar un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo (hipoglucemia) es especialmente importante para la salud de su bebé.

Capacidad de conducir y utilizar maquinarias

Un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo o demasiado alto puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas. Si su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo o demasiado alto, su capacidad de concentración y reacción puede verse afectada. Esto podría poner en peligro su vida o la de otras personas. Pregunte a su médico si puede conducir si:

- Sufre episodios de hipoglucemia frecuentes.
- Si le resulta difícil reconocer los signos de hipoglucemia.

Información importante sobre alguno de los componentes de Ryzodeg®

Ryzodeg® contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis. Esto significa que el medicamento está esencialmente exento de sodio.

8-9564-90-001-1

Dr. MARIA MARTA ABDALA
APROBADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico
3 of 19

8649



3. ¿Cómo usar Ryzodeg®?

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

Si es invidente o sufre de visión reducida y no puede leer la dosis en el contador de dosis de la lapicera, no utilice esta lapicera sin ayuda. Pida ayuda a una persona sin problemas de visión y formada en el uso de la lapicera prellenada FlexTouch®.

La lapicera prellenada puede proporcionar una dosis de 1-80 unidades en una inyección, en incrementos de 1 unidad.

Su médico decidirá junto con usted:

- Qué cantidad de Ryzodeg® necesitará cada día y en cada comida.
- Cuándo comprobar el nivel de azúcar en sangre y si necesita una dosis más alta o más baja.

Flexibilidad en el horario de administración

- Siga siempre las recomendaciones de uso de su médico.
- Ryzodeg® puede utilizarse una o dos veces al día.
- Uso con la(s) comida(s) principal(es): puede cambiar la hora de la administración cada día siempre que se administre Ryzodeg® con la(s) comida(s) principal(es).
- Si desea modificar su dieta habitual, consulte antes a su médico, farmacéutico o enfermero, ya que un cambio en la dieta puede alterar su necesidad de insulina.

En función de su nivel de azúcar en sangre, su médico puede cambiar su dosis.

Cuando utilice otros medicamentos, pregunte a su médico si es necesario ajustar su tratamiento.

Empleo en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Ryzodeg® puede utilizarse en pacientes de edad avanzada, pero si usted tiene una edad avanzada, es posible que tenga que comprobar su nivel de azúcar en sangre con más frecuencia. Hable con su médico acerca de los posibles cambios en su dosis.

Si tiene problemas renales o hepáticos

Si tiene problemas renales o hepáticos, puede que necesite controlar su nivel de azúcar en sangre con más frecuencia. Hable con su médico acerca de los posibles cambios en su dosis.

Inyección del medicamento

- Antes de utilizar Ryzodeg® por primera vez, su médico o enfermero le mostrará cómo utilizar la lapicera prellenada.
- Compruebe el nombre y la concentración en la etiqueta de la lapicera para asegurarse de que se trata de Ryzodeg® 100 unidades/ml.

No use Ryzodeg®

- En bombas de perfusión de insulina.
- Si la lapicera se ha dañado o no se ha conservado correctamente (ver sección 5 "Conservación de Ryzodeg®").

8-9564-90-001-1

Dr. MARIA MARTA ABDALA
APDO. 100
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

4 of 19



- Si la Insulina no tiene un aspecto transparente e incoloro.

¿Cómo inyectarse?

- Ryzodeg® se inyecta bajo la piel (inyección subcutánea). No lo inyecte en una vena o músculo.
- Las mejores zonas para la inyección son la parte frontal de la cintura (abdomen), la parte superior del brazo y la parte frontal del muslo.
- Cambie cada día el lugar dentro de la zona donde se inyecta para reducir el riesgo de desarrollar abultamientos y depresiones en la piel (ver sección 4).

En la otra cara de este prospecto se ofrecen instrucciones de uso detalladas.

Si usa más Ryzodeg® del que debe

Si usa demasiada insulina, su nivel de azúcar en sangre puede bajar demasiado (hipoglucemia); ver los consejos en la sección 4 "Nivel de azúcar en sangre demasiado bajo".

Si olvidó usar Ryzodeg®

Si olvidó administrarse una dosis, inyecte la dosis olvidada con la siguiente comida fuerte de ese día y, a continuación, reanude su horario de dosificación habitual. No se administre una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Ryzodeg®

No interrumpa el tratamiento con su insulina sin consultar a su médico. La interrupción de la administración de insulina podría producir un nivel de azúcar en sangre muy alto y cetoacidosis diabética (un problema que consiste en una cantidad excesiva de ácido en la sangre), ver los consejos de la sección 4 "Nivel de azúcar en sangre demasiado alto".

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los padecen.

Cuando se está en tratamiento con una insulina, puede aparecer una hipoglucemia (nivel de azúcar en sangre demasiado bajo) muy frecuentemente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas). Puede ser muy grave. Si su nivel de azúcar en sangre disminuye mucho puede perder el conocimiento. Una hipoglucemia grave puede producir daños en el cerebro y poner en riesgo su vida. Si tiene síntomas de bajo nivel de azúcar en sangre, tome medidas para aumentar su nivel de azúcar en sangre inmediatamente. Ver los consejos de "Nivel de azúcar en sangre demasiado bajo".

Si sufre una reacción alérgica grave (aparecen raramente) a la insulina o a cualquiera de sus componentes, suspenda el tratamiento con Ryzodeg® y consulte al médico de inmediato. Los signos de una reacción alérgica grave son:

- Las reacciones locales se extienden a otras partes del cuerpo.
- Se siente enfermo de repente con sudoración.
- Comienza a marearse (vómitos).
- Experimenta dificultad para respirar.
- Tiene palpitaciones o se siente mareado.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico



Otros efectos adversos incluyen:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

Reacciones locales: Pueden aparecer reacciones localizadas en el lugar de la inyección. Los síntomas pueden incluir: dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación y picor. Estas reacciones suelen desaparecer después de unos días. Si los síntomas no desaparecen transcurridas unas semanas, consulte a su médico. Si las reacciones se agravan, suspenda el tratamiento con Ryzodeg® y consulte al médico de inmediato. Para más información, ver "Reacción alérgica grave" más arriba.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

Inflamación de las articulaciones: Al empezar a utilizar el medicamento, el cuerpo puede retener más líquido del que debería. Esto causa inflamación de los tobillos y otras articulaciones. Este efecto suele desaparecer rápidamente.

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas)

Este medicamento puede causar reacciones alérgicas como ronchas, hinchazón de la lengua y los labios, diarrea, náuseas, cansancio y prurito.

Frecuencia no conocida

Cambios en la piel en el lugar de la inyección (lipodistrofia): No se sabe si Ryzodeg® puede producir lipodistrofia, pero estos cambios en la piel se han observado con otros tipos de insulina. El tejido graso bajo la piel puede reducirse (lipoatrofia) o aumentar (lipohipertrofia). Cambiando el lugar de inyección cada vez que se inyecte puede reducir el riesgo de desarrollar estos cambios en la piel. Si observa estos cambios en su piel, hable con su médico o enfermero. Si continúa inyectándose en el mismo lugar, estas reacciones pueden agravarse y afectar la cantidad de medicación que su cuerpo absorbe.

Efectos generales del tratamiento de la diabetes

Nivel de azúcar en sangre demasiado bajo (hipoglucemia)

Pueden aparecer niveles demasiado bajos de azúcar en sangre si:

Bebe alcohol, se inyecta demasiada insulina, hace más ejercicio de lo habitual, come muy poco o se saltea una comida.

Los síntomas de aviso de un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo pueden aparecer repentinamente y son:

Dolor de cabeza, dificultad para hablar, palpitaciones, sudor frío, piel fría y pálida, mareo, sensación de hambre excesiva, temblor, nerviosismo o preocupación, cansancio, debilidad y somnolencia no habituales, confusión, dificultad de concentración, cambios temporales en la visión.

Qué hacer si su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo

- Tome comprimidos de glucosa u otro producto azucarado, como caramelos, galletas o zumo de frutas (lleve siempre consigo comprimidos de glucosa o productos azucarados, por si acaso los necesita).
- Mida su nivel de azúcar en sangre si le es posible y luego descanse. Puede que necesite medir su nivel de azúcar en sangre más de una vez, ya que, como ocurre con todas las Insulinas basales, la recuperación puede retrasarse.

8-9564-90-001-1

Dra. MARÍA MARTA ABUOLA
 ASOC. M.D.A.
 NOVO NORDISK PHARMARG. S.A.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
 NOVO NORDISK PHARMARG. S.A.
 Director Técnico

8 6 7 2


 novo nordisk®


- Espere hasta que los signos de hipoglucemia hayan desaparecido o su nivel de azúcar en sangre se haya estabilizado. Continúe entonces con su tratamiento con Insulina como de costumbre.

Qué deben hacer otras personas si pierde el conocimiento

Informe a las personas con las que pasa tiempo de que tiene diabetes. Dígalas cuáles podrían ser las consecuencias debido a una bajada del nivel de azúcar en sangre, incluido el riesgo de perder el conocimiento. Infórmeles de que, si se queda inconsciente, deben hacer lo siguiente:

- Recostarle de lado.
- Buscar asistencia médica inmediatamente.
- No darle nada de comer ni de beber, ya que podría asfixiarse.

Puede recuperar la consciencia más rápidamente con una inyección de glucagón. Esta debe ponérsela solamente una persona que sepa cómo hacerlo.

- Si le administran glucagón, debe tomar glucosa o un producto azucarado tan pronto como recupere la consciencia.
- Si no responde al tratamiento con glucagón, deberá ser tratado en un hospital.
- Si una hipoglucemia grave no se trata, con el tiempo puede causar lesión cerebral. Esta puede ser transitoria o permanente. Puede llegar a provocar la muerte.

Hable con su médico si:

- Ha tenido niveles de azúcar en sangre tan bajos que ha perdido el conocimiento.
- Ha necesitado una inyección de glucagón.
- Ha sufrido varias bajadas del nivel de azúcar en sangre recientemente. Quizás tenga que ajustar la cantidad o la pauta de administración de insulina, la alimentación o el ejercicio.

Nivel de azúcar en sangre demasiado alto (hiperglucemia)

Pueden aparecer niveles demasiado altos de azúcar en sangre si:

Come más o hace menos ejercicio de lo normal, bebe alcohol, tiene una infección o fiebre, no se ha inyectado suficiente insulina, repetidamente se inyecta menos insulina de la que necesita, olvida inyectarse la insulina o interrumpe el tratamiento con insulina sin hablar con su médico.

Los síntomas de aviso de un nivel de azúcar en sangre demasiado alto suelen aparecer gradualmente y son:

Piel seca y enrojecida, somnolencia o cansancio, sensación de sequedad en la boca, aliento con olor afrutado (acetona), aumento en la necesidad de orinar, sed, pérdida de apetito, sensación de mareo (náuseas o vómitos). Estos pueden ser síntomas de un trastorno muy grave llamado cetoacidosis. Se trata de una acumulación de ácido en la sangre debido a que el cuerpo metaboliza la grasa en lugar del azúcar. Si no se trata, podría producir un coma diabético y la muerte.

Qué hacer si su nivel de azúcar en sangre es demasiado alto

- Controle su nivel de azúcar en sangre.
- Controle el nivel de acetona en la orina.
- Busque asistencia médica inmediatamente.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

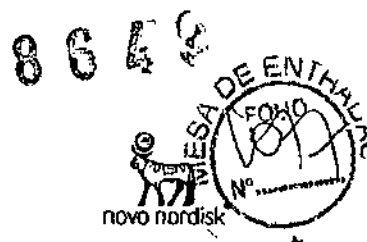
8-9564-90-001-1

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

7 of 19

MARIA MARTA AZU...
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

ORIGINAL



5. Conservación de Ryzodeg®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños. No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el estuche de la lapicera. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Antes del primer uso

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No guardar cerca del congelador. No congelar. Conservar la lapicera con el capuchón puesto para protegerla de la luz.

Una vez abierto o si se lleva como repuesto

No refrigerar. Puede llevar su lapicera prellenada (FlexTouch®) con Ryzodeg® encima y conservarla a temperatura ambiente (no superior a 30°C) durante 4 semanas.

Conservar siempre la lapicera con el capuchón puesto cuando no se utilice para protegerla de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ryzodeg®

- Los principios activos son Insulina Degludec e Insulina Aspártica. Cada ml de solución contiene un total de 100 unidades (U) de Insulina Degludec/Insulina Aspártica en una proporción 70/30. Cada lapicera prellenada (3 ml) contiene 300 unidades (U) de Insulina Degludec/Insulina Aspártica.
- Los demás componentes son glicerol, metacresol, fenol, cloruro de sodio, acetato de zinc, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ryzodeg® se presenta como una solución transparente e incolora inyectable en lapicera prellenada (300 unidades por 3 ml).

Tamaños de envase de 1, 5 y 10 (2 x 5) lapiceras prellenadas de 3 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el M.S. Certificado N°
Disposición N°....

Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

8-9564-90-001-1

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

8 of 19


Dr. MARIA MARTA ABDALA
APLICADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

ORIGINAL

Av. Del Libertador 2740
(B1636DSU) Olivos, Pcia. De Buenos Aires
Tel: (011) 6393-6686
Director Técnico: Aldo A. Chiarelli, Farmacéutico

Elaborado por:
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880, Bagsvaerd, Dinamarca

04


DRA. MARÍA MARTA ABDALA
APC. 110A
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.


Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico



ORIGINAL

6 3 4 3



Instrucciones de uso de Ryzodeg® 100 unidades/ml solución inyectable en lapicera prellenada (FlexTouch®)

Lea atentamente estas instrucciones antes de utilizar su lapicera prellenada FlexTouch®.

No utilice la lapicera sin haber recibido la formación adecuada de su médico o enfermero. Empiece comprobando la lapicera para **asegurarse de que contiene Ryzodeg® 100 unidades/ml** y después observe las ilustraciones para familiarizarse con las distintas partes de la lapicera y la aguja.

Si es usted invidente o tiene visión reducida y no puede leer el contador de dosis de la lapicera, no utilice esta lapicera sin ayuda. Busque la ayuda de una persona que vea bien y esté formada en el uso de la lapicera prellenada FlexTouch®.

Su lapicera es una lapicera prellenada dosificadora de insulina que contiene 300 unidades de insulina. Puede seleccionar un **máximo de 80 unidades por administración, en incrementos de 1 unidad.** La lapicera está diseñada para utilizarse con agujas desechables NovoTwist® o NovoFine® de hasta 8 mm de longitud. Las agujas no están incluidas en el envase.

▲ Información importante

Preste especial atención a estas notas porque son importantes para el uso seguro de la lapicera.

dy

[Signature]
Dña. MARIA MARTA ABDALA
APC...
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

[Signature]
Dr. ALDO A. CHARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

ORIGINAL

0649



Ryzodeg lapicera
prellenada y aguja
(ejemplo)



Capuchón
de la
lapicera



Tapa
externa de
la aguja



Tapa
interna de
la aguja



Aguja



Lengüeta
de papel



Escala de insulina

Ventana de insulina

Etiqueta de la lapicera

Contador de dosis

Marcador de dosis

Selector de
dosis
Botón de
dosis



Botón de
dosis con
tres líneas

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

DR. MARIA MARTA ABOALA
AF30 - SDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Handwritten mark

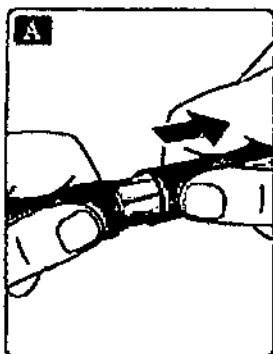
8-9564-90-001-1

8649

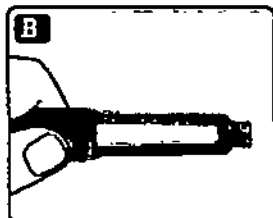


1 Preparación de la lapicera

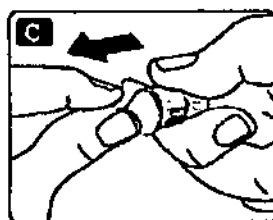
- **Compruebe el nombre y la concentración en la etiqueta** de su lapicera para asegurarse de que contiene Ryzodeg® 100 unidades/ml. Esto es especialmente importante si utiliza más de un tipo de insulina.
- **Retire el capuchón de la lapicera.**



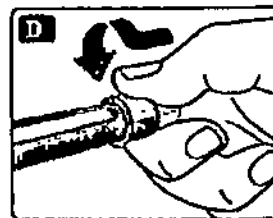
- **Compruebe que la insulina de la lapicera tiene un aspecto transparente e incoloro.** Mire a través de la ventana de insulina. Si la insulina tiene un aspecto turbio, no utilice la lapicera.



- **Tome una aguja nueva y retire la lengüeta de papel.**



- **Coloque la aguja recta en la lapicera. Enrósquela hasta que quede apretada.**



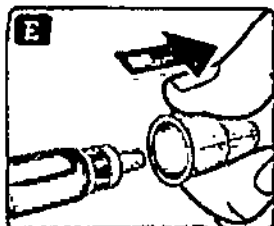
8-9564-90-001-1

Dra. MARÍA MARTA ABUALA
APOB. 1004
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

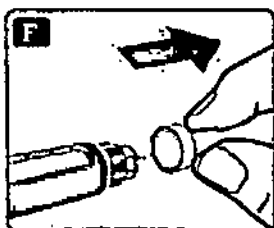
Dr. ALDO A. CHIARULLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico



- **Retire la tapa externa de la aguja y guárdelo para más tarde.** Lo necesitará después de la inyección para retirar la aguja de la lapicera de forma segura.



- **Retire la tapa interna de la aguja y tírelo.** Si intenta volver a colocarlo, puede pincharse accidentalmente con la aguja. Puede aparecer una gota de insulina en la punta de la aguja. Esto es normal, pero a pesar de ello debe comprobar el flujo de insulina.



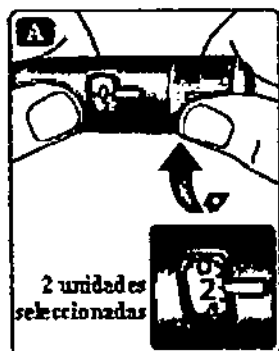
▲ Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección.

De esta forma puede evitar que las agujas se atasquen, las contaminaciones, las infecciones y las dosificaciones inexactas.

▲ Nunca utilice agujas dobladas o dañadas.

2 Comprobación del flujo de insulina

- **Compruebe siempre el flujo de insulina antes de empezar.** Esto ayudará a asegurar que reciba la dosis de insulina completa.
- **Gire el selector de dosis hasta seleccionar 2 unidades.** Asegúrese de que aparezca 2 en el contador de dosis.



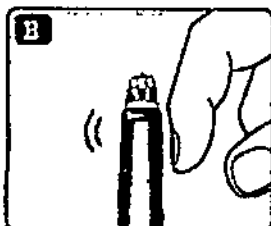
[Signature]
 Dra. MARIA MARTA ABDALA
 APD: 112A
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
 Director Técnico

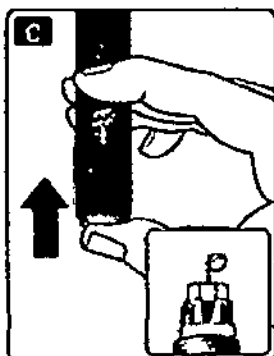
dv



- Sujete la lapicera con la aguja hacia arriba. **Golpee suavemente la parte superior de la lapicera** unas cuantas veces para que suban las posibles burbujas de aire.



- **Presione y mantenga presionado el pulsador** hasta que el contador de dosis vuelva a 0. El 0 debe quedar alineado con el marcador de dosis. Debería aparecer una gota de insulina en la punta de la aguja.



Puede que una pequeña burbuja de aire se quede en la punta de la aguja, pero no se inyectará.

Si no aparece una gota, repita los pasos del 2A al 2C hasta 6 veces. Si sigue sin aparecer una gota, cambie la aguja y repita los pasos del 2A al 2C una vez más.

Si, a pesar de todo, no aparece una gota de insulina, deseche la lapicera y utilice una nueva.

⚠ Asegúrese siempre de que aparezca una gota en la punta de la aguja antes de inyectarse. Si no aparece una gota, **no** se inyectará insulina, aunque el contador de dosis se mueva.

3 Selección de la dosis

- **Compruebe que el contador de dosis muestra 0 antes de empezar.**

El 0 queda alineado con el marcador de dosis.

- **Gire el selector de dosis para seleccionar la dosis que necesite**, siguiendo las instrucciones de su médico o enfermero.

Si ha seleccionado una dosis incorrecta, puede girar el selector de dosis hacia delante o hacia atrás hasta seleccionar la dosis correcta.

La lapicera puede seleccionar hasta un máximo de 80 unidades.

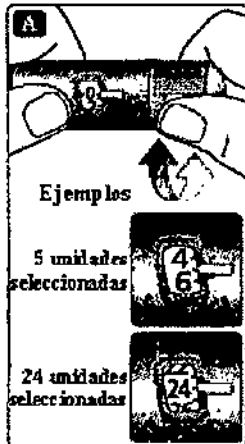
Dr. ALDO A. CHARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

14 of 19

8-9564-90-001-1

Dr. MARIA MARTA ABDALA
APODE. 104
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

8649



El selector de dosis cambia el número de unidades. Solamente el contador de dosis y el marcador de dosis muestran cuántas unidades ha seleccionado en cada administración.

Puede seleccionar 80 unidades en cada administración como máximo.

Cuando la lapicera contiene menos de 80 dosis, el contador de dosis se detiene cuando llega al número de unidades que quedan.

El selector de dosis hace clic de forma diferente cuando se gira hacia delante, hacia atrás o se pasa del número de unidades que quedan. No cuente los clics de la lapicera.

⚠ Antes de inyectarse la insulina, utilice siempre el contador de dosis y el marcador de dosis para ver cuántas unidades ha seleccionado.

No cuente los clics de la lapicera para seleccionar la dosis.

No utilice la escala de insulina, ya que sólo muestra la cantidad aproximada de insulina que queda en la lapicera.

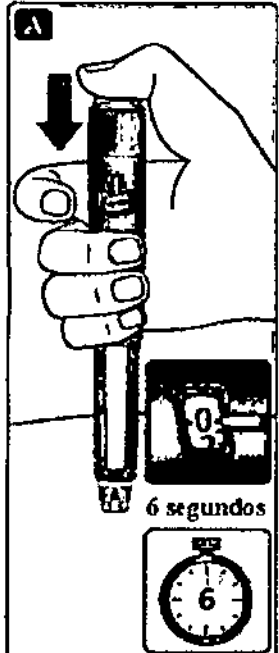
4 Inyección de la dosis

- **Inserte la aguja bajo la piel** tal como le ha enseñado su médico o enfermero.
- **Compruebe que puede ver el contador de dosis.**
No toque el contador de dosis con los dedos. Esto podría interrumpir la inyección.
- **Presione y mantenga presionado el botón de dosis hasta que el contador de dosis vuelva a 0.** El 0 debe quedar alineado con el marcador de dosis. En ese momento puede que oiga o sienta un clic.
- **Mantenga la aguja bajo la piel durante al menos 6 segundos** para asegurarse de que se ha administrado la dosis completa.

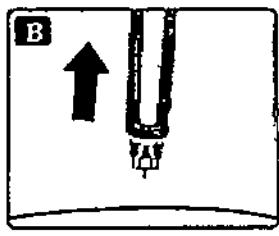
[Signature]
Dra. MARIA MARTA ABDALA
APOCF SCA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

[Signature]
Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

8 6 4 9



- **Manteniendo la aguja y la lapicera rectas, retírelas de la piel.** Si aparece sangre en el lugar de inyección, presione ligeramente con un algodón. No frote la zona.



Puede aparecer una gota de insulina en la punta de la aguja después de la inyección. Esto es normal y no afecta a la dosis.

⚠ Observe siempre el contador de dosis para saber cuántas unidades inyecta.

El contador de dosis muestra el número exacto de unidades. No cuente los clics de la lapicera.

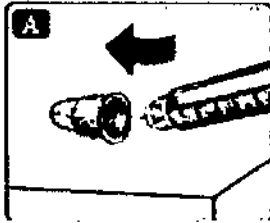
5 Después de la inyección

- **Introduzca la punta de la aguja en su capuchón exterior,** colocado sobre una superficie plana, sin tocar la aguja ni el capuchón exterior.

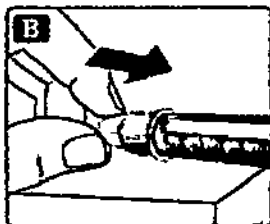
MARIA MARTA ABICALA
ARQ. 124
NOVO NORDISK PHARMA ARG SA

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG SA
Director Técnico

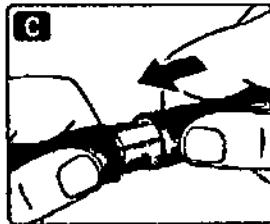
Ch



- Cuando la aguja esté cubierta, **presione completamente y con cuidado el capuchón exterior.**
- **Desenrosque la aguja** y deséchela con cuidado.



- **Ponga el capuchón** en la lapicera después de cada uso para proteger la Insulina de la luz.



Deseche siempre la aguja después de cada inyección para asegurar que las inyecciones se administren correctamente y evitar que se atasquen las agujas. Si la aguja está atascada, **no** se inyectará insulina. Cuando la lapicera esté vacía, **tírela sin** la aguja puesta, siguiendo las instrucciones de su médico, enfermero, farmacéutico o de las autoridades locales.

⚠ Nunca intente volver a colocar el capuchón interior de la aguja. Podría pincharse con ella.

⚠ Retire siempre la aguja de la lapicera después de cada inyección. De esta forma puede evitar que las agujas se atasquen, las contaminaciones, las infecciones y las dosificaciones inexactas.

6 ¿Cuánta insulina queda?

- La **escala de insulina** muestra la cantidad **aproximada** de insulina que queda en la lapicera.

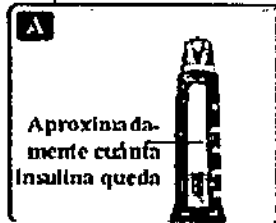
Handwritten initials

8-9564-90-001-1

Handwritten signature
Dra. MARIA MARTA ABDALA
APROBADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

Handwritten signature



- **Para saber cuánta insulina queda exactamente**, utilice el contador de dosis: Gire el selector de dosis hasta que el **contador de dosis se detenga**. Si muestra 80, significa que quedan **al menos 80** unidades en la lapicera. Si muestra **menos de 80**, el número indica la cantidad de unidades que quedan en la lapicera.
- Gire el selector de dosis hacia atrás hasta que el contador de dosis muestre 0.
- Si necesita más insulina de las unidades que quedan en la lapicera, puede dividir la dosis entre dos lapiceras.



⚠ Tenga mucho cuidado de hacer el cálculo correctamente. Si no está seguro, inyéctese la dosis completa con una lapicera nueva.

Más información importante

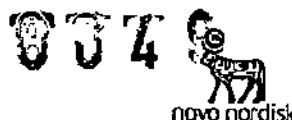
- Lleve siempre la lapicera consigo.
- Lleve siempre una lapicera de repuesto y agujas nuevas consigo, en caso de pérdida o rotura.
- Mantenga siempre la lapicera y las agujas **fuera de la vista y del alcance de otras personas**, especialmente de los niños.
- **Nunca comparta** la lapicera o las agujas con otras personas.
- Las personas que atienden a los pacientes deben **tener mucho cuidado cuando manejen agujas usadas** para evitar pinchazos e infecciones.

Cuidados de la lapicera

- **No deje la lapicera en el coche** ni en otro lugar donde pueda calentarse o enfriarse en exceso.
- **No esponga la lapicera al polvo, la suciedad o líquidos.**
- **No lave, ponga a remojo ni lubrique la lapicera.** Si es necesario, límpiela con un paño humedecido con un detergente suave.
- **Procure que la lapicera no se caiga ni golpee** contra superficies

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMAS ARG. S.A.
Director Técnico

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto

**RYZODEG® 100 U/ml
INSULINA DEGLUDEC – INSULINA ASPÁRTICA**

Solución inyectable en lapicera prellenada FlexTouch®

Industria Danesa

Venta Bajo Receta

Composición Cualitativa-Cuantitativa

1 ml de la solución contiene 100 unidades de insulina degludec / insulina aspártica* en proporción 70/30 (equivalente a 2,56 mg de Insulina degludec y 1,05 mg de insulina aspártica). 1 lapicera prellenada contiene 300 unidades de insulina degludec / insulina aspártica en 3 ml de solución.

*Se produce por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*.

Excipientes: Glicerol, Metacresol, Fenol, Cloruro de sodio, Acetato de Zinc, Ácido Clorhídrico e Hidróxido de sodio (para ajuste del pH), Agua para Inyectables.

Forma Farmacéutica

Solución inyectable
Solución transparente, incolora y neutra.

Acción Terapéutica

Código ATC: A10AD06 – Insulina degludec e Insulina aspártica

Indicaciones Terapéuticas

Tratamiento de la Diabetes Mellitus en adultos.

Propiedades Farmacológicas

Acción Farmacológica

Ryzodeg® es un producto de insulina soluble compuesto por insulina degludec (insulina basal de acción ultraprolongada) e insulina aspártica (insulina de acción rápida) administrado en una inyección. La vida media del componente basal (insulina degludec) en estado estacionario es de 25 hs independientemente de la dosis.

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

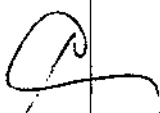
La insulina degludec e insulina aspártica se une específicamente al receptor de insulina humana y produce los mismos efectos farmacológicos que la insulina humana.


Efectos farmacodinámicos

El efecto farmacodinámico de Ryzodeg® está claramente diferenciado para los dos componentes (Figura 1) y el perfil de acción resultante refleja los componentes individuales, la insulina aspártica de rápida acción y la insulina degludec de acción ultraprolongada. Ryzodeg® difiere ligeramente de la Insulina Humana.

El componente basal de Ryzodeg® (insulina degludec) forma multi-hexámeros solubles luego de la inyección subcutánea, lo que provoca un depósito desde el cual la insulina degludec se absorbe lenta y continuamente hacia la circulación y tiene una duración de acción muy larga, produciendo un efecto hipoglucemiante plano y estable de la insulina

STF 2013 – 8-9564-00-001-1


Dra. MARÍA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.


Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

1 de 16



degludec. Este efecto se mantiene en la co-formulación con insulina aspártica y no interfiere con los monómeros de insulina aspártica de acción rápida. Mientras tanto la Insulina aspártica es absorbida por el organismo más rápidamente que la Insulina humana, por lo que comienza a actuar poco después de su inyección y su duración de acción es corta.

Ryzodeg® posee un rápido inicio de la acción que ocurre poco después de la inyección que brinda una cobertura en las comidas mientras el componente basal posee un perfil de acción plano y estable que proporciona una cobertura continua de los requerimientos basales de insulina. La duración de la acción de una dosis única de Ryzodeg® es superior a 24 horas.

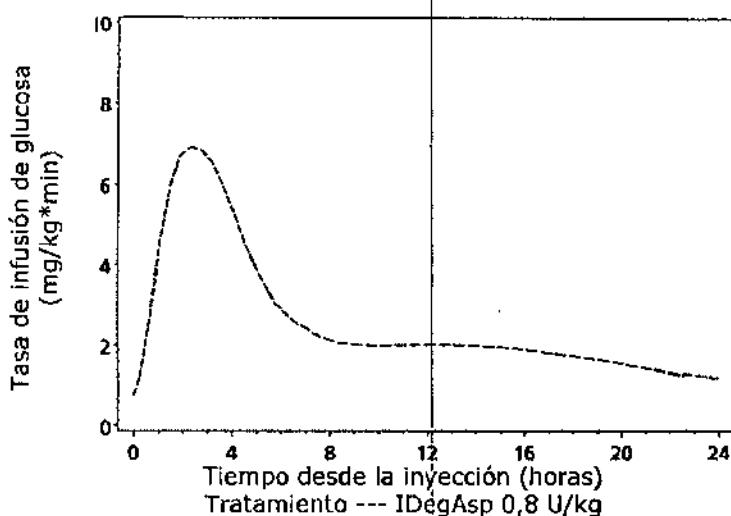


Figura 1 Características farmacodinámicas, dosis única – Perfil de la media de la tasa de infusión de glucosa – Individuos con diabetes tipo 1 – 0,8 unidades /kg Ryzodeg® – Estudio 3539.

Los efectos hipoglucemiantes máximo y total de Ryzodeg® aumentan linealmente con el aumento de las dosis. El estado estacionario se producirá después de 2 a 3 días de la administración de la dosis.

No hay diferencia en el efecto farmacodinámico de Ryzodeg® entre los sujetos de edad avanzada y los sujetos adultos más jóvenes.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Después de la inyección subcutánea, se forman multi-hexámeros solubles y estables de insulina degludec creando un depósito de insulina en el tejido subcutáneo, sin interferir con la rápida liberación de los monómeros de insulina aspártica a la circulación. Los monómeros de insulina degludec se separan gradualmente de los multi-hexámeros, causando una liberación lenta y continua de insulina degludec a la circulación. Se alcanzan concentraciones séricas en estado estacionario del componente basal (insulina degludec) después de un periodo de 2 a 3 días de la administración de Ryzodeg®.

Ryzodeg® mantiene las características de absorción rápida bien establecidas de la insulina aspártica. El perfil farmacocinético de la insulina aspártica aparece 14 minutos después de la inyección, con una concentración máxima después de 72 minutos.

Handwritten mark

Handwritten signature
 Dra. MARTA MARTA ABDALA
 APDOERADA
 NOVO NORDISK PHARMA ARG.S.A

Dr. ALDO A. CHIARELLI
 NOVO NORDISK PHARMA ARG.S.A.
 Director Técnico

Handwritten signature

ORIGINAL

8 6 4 9



Distribución

La afinidad de la insulina degludec con la albúmina sérica se corresponde con una unión con proteínas plasmáticas > 99% en el plasma humano. La insulina aspártica presenta una baja unión a proteína plasmática (< 10%), similar a la observada con la insulina humana regular.

Biotransformación

La degradación de la insulina degludec e insulina aspártica es similar a la de la insulina humana; todos los metabolitos formados son inactivos.

Eliminación

La vida media después de la administración subcutánea de Ryzodeg® se determina mediante la tasa de absorción desde el tejido subcutáneo.

La vida media del componente basal (insulina degludec) en estado estacionario es de 25 hs independientemente de la dosis.

Linealidad

La exposición total con Ryzodeg® se incrementa proporcionalmente con el aumento de la dosis del componente basal (insulina degludec) y el componente de administración con la comida (insulina aspártica) tanto en diabetes mellitus tipo 1 como en diabetes mellitus tipo 2.

Sexo

No hay diferencias de sexo en las propiedades farmacocinéticas de Ryzodeg®.

Edad avanzada, raza e insuficiencia renal y hepática

No hay diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de Ryzodeg®. No hay diferencia en la farmacocinética de la insulina degludec entre pacientes de edad avanzada y en pacientes adultos más jóvenes, entre razas o entre individuos sanos e individuos con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

Se investigaron las propiedades farmacocinéticas de Ryzodeg® en diabetes mellitus tipo 1 en niños (6-11 años) y adolescentes (12-18 años) y se compararon con las de los adultos después de la administración de una dosis única.

La exposición total y la concentración máxima de la insulina aspártica son más altas en niños que en adultos pero similares en adolescentes y adultos.

Las propiedades farmacocinéticas de la insulina degludec en niños y adolescentes son comparables a las observadas en adultos con diabetes mellitus tipo 1. No obstante, la exposición total a insulina degludec después de la administración de una dosis única es más alta en niños y adolescentes que en adultos con diabetes mellitus tipo 1.

Dr. MARÍA MARTA ABDALA
APOTICADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

ORIGINAL

8649



Posología y Forma de administración

Método de administración

Ryzodeg[®] sólo puede administrarse en forma subcutánea.

Se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal (encima de la cintura), la zona superior del brazo o el muslo. Siempre se debe rotar el punto de inyección dentro de la misma zona para reducir el riesgo de lipodistrofia (alteraciones en la distribución de la grasa corporal) debajo de la piel, lo cual puede afectar a la cantidad de Ryzodeg[®] que se absorbe.

Ryzodeg[®] viene en una lapicera prellenada FlexTouch[®] diseñada para ser utilizada con las agujas NovoFine[®] o NovoTwist[®]. La lapicera prellenada suministra de 1 a 80 unidades en incrementos de 1 unidad.

Posología

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial diaria total recomendada es de 10 unidades junto con la(s) comida(s), seguida por ajustes individuales en la dosis. Ryzodeg[®] se puede administrar solo, en combinación con productos antidiabéticos orales así como también con insulina administrada en bolo (ver sección *Propiedades Farmacodinámicas*).

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La dosis inicial recomendada de Ryzodeg[®] es 60-70% de los requerimientos diarios totales de Insulina. Ryzodeg[®] se combina con insulina de acción corta/rápida en las comidas restantes.

Ryzodeg[®] se debe utilizar una vez al día en el momento de las comidas en combinación con insulina de corta/ rápida acción en las comidas restantes seguida por ajustes individuales en la dosis.

Ryzodeg[®] es una insulina soluble compuesta por insulina degludec basal de acción ultraprolongada e insulina aspártica prandial de acción rápida.

Ryzodeg[®] puede administrarse una o dos veces al día con la(s) comida(s) principal(es). Cuando sea necesario, el paciente puede cambiar el horario de administración siempre que Ryzodeg[®] se administre con la comida más fuerte cuando se utilice una vez al día.

La potencia de los análogos de insulina, incluso Ryzodeg[®], se expresa en unidades (U). Una (1) unidad (U) de Ryzodeg[®] corresponde a 1 unidad internacional (UI) de insulina humana, 1 unidad de insulina glargina, 1 unidad de insulina detemir o 1 unidad de insulina aspártica bifásica.

Ryzodeg[®] debe dosificarse según las necesidades específicas del paciente. Se recomienda que los ajustes de dosis se basen principalmente en las mediciones de glucosa en plasma en ayunas.

De la misma forma que con todas las Insulinas, el ajuste de la dosis puede ser necesario si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o sufre una enfermedad concomitante.

Ryzodeg[®] no debe administrarse por vía intravenosa ya que puede provocar hipoglucemia severa.

Ryzodeg[®] no debe administrarse en forma intramuscular ya que puede alterar el nivel de absorción.

Ryzodeg[®] no se debe usar en bombas de infusión de Insulina.

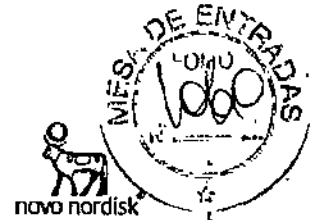
STF 2013 - 8-9564-00-001-1

Dr. MARIA MARTA ABJALA
NOVO NORDISK PHARMAS ARG S.A.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMAS ARG S.A.
Director Técnico

4 de 16

ORIGINAL



Flexibilidad en el horario de administración

Ryzodeg® permite una mayor flexibilidad en los horarios de la administración siempre que se administre con la(s) comida(s) principal(es).

Si se omite una dosis de Ryzodeg®, el paciente puede administrarse la dosis omitida con la siguiente comida principal del día y posteriormente reanudar el esquema habitual de administración. Los pacientes no deben tomar una dosis extra para compensar la dosis omitida.

Cambio desde otras insulinas

Se recomienda realizar un estricto monitoreo glucémico durante el cambio y las primeras semanas después del cambio. Puede ser necesario ajustar las dosis y el horario de administración de insulinas de acción rápida o de acción corta administradas de forma simultánea o del tratamiento concomitante con otros antidiabéticos.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Los pacientes que cambian de tratamiento con insulina basal o premezcla una vez al día pueden cambiar a Ryzodeg® una vez al día (unidad por unidad) con la misma dosis total de insulina que la dosis anterior de insulina diaria total.

Los pacientes que cambian de un tratamiento con insulina basal o premezcla de más de una vez al día pueden cambiar a Ryzodeg® (unidad por unidad) dos veces al día con la misma dosis total de insulina que la dosis de insulina diaria total previa.

Los pacientes que cambian de tratamiento insulínico basal-bolo a Ryzodeg® necesitarán convertir su dosis según las necesidades individuales. En general, los pacientes comienzan con la misma cantidad de unidades basales.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La dosis inicial recomendada de Ryzodeg® es el 60-70% de los requerimientos diarios totales de insulina en combinación con insulina de corta/rápida acción en las comidas restantes seguida por ajustes individuales de la dosis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección *Composición Cualitativa-Cuantitativa*).

Advertencias y precauciones especiales de uso

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no planificado pueden producir hipoglucemia.

Puede producirse hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina (ver secciones *Efectos Adversos y Sobredosis*).

Los pacientes cuyo control de glucemia ha mejorado notablemente, por ejemplo por medio de tratamiento insulínico intensivo, pueden tener un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y deberán ser advertidos de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y afecciones febriles generalmente aumentan los requerimientos de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes renales, hepáticas o las enfermedades que afectan a la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroidea pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

STF 2013 - 8-9564-00-001-1

Dra. MARÍA MARTA AYALA
AROD. 1234
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

5 de 16



De la misma forma que con las otras insulinas basales, el efecto prolongado de Ryzodeg® puede retrasar la recuperación de episodios hipoglucémicos.

Hiperglucemia

Se recomienda la administración de Insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia severa.

La dosificación inadecuada y/o la suspensión del tratamiento, en pacientes con necesidades de insulina, pueden ocasionar hiperglucemia y potencialmente cetoacidosis diabética. Además, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden producir hiperglucemia y en consecuencia, aumentar la necesidad de insulina.

Los primeros síntomas de hiperglucemia generalmente aparecen de forma gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia miccional, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En diabetes tipo 1, los acontecimientos hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente mortal.

Combinación de tiazolidinedionas e insulinas

Se han indicado casos de insuficiencia cardíaca cuando las tiazolidinedionas (ej: Pioglitazona) se usaron en combinación con insulina, especialmente en los pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto debe tenerse en mente si considera el tratamiento combinado de tiazolidinedionas y Ryzodeg®. Si se usa tal combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. La administración de tiazolidinedionas debe interrumpirse si se detectan signos de deterioro en la función cardíaca.

Interacción con otras especialidades medicinales y otras formas de interacción

Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales, agonistas de receptores de GLP-1, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden incrementar los requerimientos de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Octreotida y lanreotida pueden aumentar o reducir los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina.

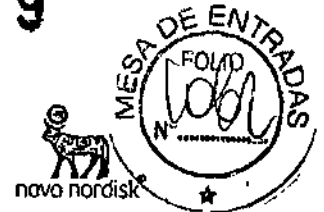
Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay experiencia clínica con el uso de Ryzodeg® en mujeres embarazadas.

Los estudios de reproducción en animales no han revelado ninguna diferencia entre la Insulina degludec y la insulina humana con relación a la embriotoxicidad y la teratogenicidad.

En general, se recomienda el control intensivo de la glucemia y el monitoreo riguroso de mujeres embarazadas con diabetes a lo largo de todo el embarazo y cuando se planifica el mismo. Los requerimientos de insulina normalmente disminuyen en el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestre. Por lo general, después



del parto, los requerimientos de insulina vuelven rápidamente a los niveles previos al embarazo.

Lactancia

No hay experiencia clínica con el uso de Ryzodeg® durante la lactancia. En ratas, la insulina degludec se secretó en la leche y la concentración en la leche fue menor que en el plasma.

Se desconoce si la Insulina degludec/insulina aspártica se secreta en la leche humana. No se anticipan efectos metabólicos en niños/recién nacidos.

Fertilidad

Los estudios de reproducción en animales con insulina degludec no han revelado ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

Poblaciones especiales

Empleo en pediatría:

No se han establecido la seguridad y eficacia de Ryzodeg® en niños y adolescentes menores de 18 años. Ryzodeg® se ha administrado a niños y adolescentes menores a 18 años para la investigación de las propiedades farmacocinéticas. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección *Propiedades Farmacocinéticas*, pero no se puede realizar ninguna recomendación con respecto a la posología.

Empleo en Ancianos (≥65 años):

Ryzodeg® se puede usar en ancianos. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina (ver sección *Propiedades Farmacocinéticas*).

Empleo en pacientes con Insuficiencia renal y hepática:

Ryzodeg® se puede usar en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina (ver sección *Propiedades Farmacocinéticas*).

Según los resultados de los estudios clínicos, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas que se observan en los pacientes mayores y en pacientes con insuficiencia renal o hepática no indican ninguna diferencia con respecto a la población general.

Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo, marca o fabricante de insulina se debe realizar bajo una estricta supervisión médica y puede ser necesario un cambio en la posología.

Trastornos visuales

La intensificación del tratamiento con insulina con una mejoría brusca del control glucémico puede asociarse con el empeoramiento temporario de retinopatía diabética, mientras que el control glucémico mejorado a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de retinopatía diabética.

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APCD: '0A
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico



Prevención de errores de medicación

Debe indicarse a los pacientes que siempre comprueben la etiqueta de la insulina antes de cada inyección, para evitar confusión accidental entre Ryzodeg® y otras insulinas.

Los pacientes deben verificar visualmente las unidades marcadas en el contador de dosis de la lapicera. Por consiguiente, para que puedan inyectarse es imprescindible que puedan leer el contador de dosis en la lapicera. Los pacientes invidentes o con visión reducida deben ser instruidos para que siempre pidan ayuda/asistencia de otra persona que tenga buena visión y que esté entrenada en el uso de dispositivos de insulina.

Anticuerpos anti-insulina

La administración de Insulina puede provocar la formación de anticuerpos anti-Insulina. En casos raros, la presencia de tales anticuerpos puede necesitar el ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a hiper o hipoglucemia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

La capacidad de concentración y de reacción de las personas con diabetes puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que requieran un estado especial de alerta, (por ejemplo, conducir automóviles u operar maquinarias).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con capacidad reducida o nula para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que presentan episodios frecuentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Efectos adversos

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa que se ha indicado con mayor frecuencia durante el tratamiento es la hipoglucemia (ver sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" más abajo).

Lista tabulada de las reacciones adversas: Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se basan en los datos de estudios clínicos y se clasifican de acuerdo a la clasificación por órganos del sistema MedDRA [Diccionario Médico para Actividades de Registro Sanitario]. Las categorías de frecuencias se definen por la siguiente convención: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos del sistema MedDRA	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras: hipersensibilidad Raras: urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente: hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida: lipodistrofia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente: reacciones en el lugar de administración Poco frecuente: edema periférico

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

ORIGINAL



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmunológico

Las insulinas pueden producir reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas inmediatas a la propia insulina o a los excipientes pueden poner en peligro la vida de los pacientes. Con Ryzodeg®, se reportaron raramente casos de hipersensibilidad (que se manifiesta con episodios de hinchazón de la lengua y los labios, diarrea, náuseas, cansancio y picazón) y urticaria.

Hipoglucemia

Puede producirse hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina. La hipoglucemia severa puede provocar pérdida de conocimiento o convulsiones y puede dar lugar a una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia en general se producen en forma repentina. Estos pueden incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad en la concentración, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones.

Lipodistrofia

La lipodistrofia (incluyendo la lipohipertrofia, lipoatrofia) se pueden producir en el sitio de inyección. La rotación continua del sitio de inyección dentro del área particular de administración puede contribuir con la reducción del riesgo de desarrollar estas reacciones.

Reacciones en el sitio de inyección

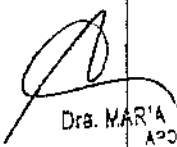
Las reacciones en el sitio de inyección (entre ellas, hematomas, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, inflamación, cambios en la pigmentación, prurito, calor e hinchazón en el sitio de inyección) se produjeron en los pacientes tratados con Ryzodeg®. Estas reacciones usualmente son leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuado.

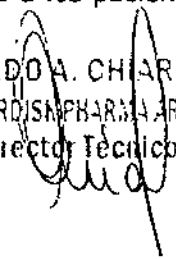
Eficacia y seguridad clínica

Se realizaron cinco estudios clínicos multinacionales, aleatorizados, controlados, abiertos, con tratamiento orientado al objetivo (treat-to-target) de 26 semanas y 52 semanas de duración en los que se administró Ryzodeg® a un total de 1360 Individuos con diabetes mellitus (362 individuos con diabetes mellitus tipo 1 y 998 individuos con diabetes mellitus tipo 2) Ryzodeg® administrado una vez al día en combinación con Agentes Antidiabéticos Orales (ADOs) se comparó con Insulina glargina (IGlar) en combinación con ADOs en dos estudios de diabetes mellitus tipo 2 (Tabla 2). Ryzodeg® dos veces por día en combinación con ADOs se comparó con insulina aspártica bifásica 30 (BIAsp 30) dos veces al día en combinación con ADOs en dos estudios de diabetes mellitus tipo 2 (Tabla 3). Ryzodeg® o.d. más insulina aspártica (IAsp) también se comparó con Insulina detemir (IDet) una vez al día (o.d) o dos veces al día más IAsp en diabetes mellitus tipo 1 (Tabla 4). Se confirmó la no inferioridad en el cambio de HbA_{1c} desde el inicio hasta el final del estudio en todos los estudios con respecto a todos los comparadores, cuando se trató a los pacientes hasta alcanzar el objetivo.

CAV

STF 2013 - 8-9564-00-001-1


Dra. MARÍA MARTA ABUALA
APOD. 1234
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.


Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

9 de 16



En dos estudios con tratamiento combinado de insulina y antidiabéticos orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, tanto en pacientes sin tratamiento previo con insulina (inicio de insulina) o que estaban recibiendo tratamiento con insulina (intensificación de insulina), Ryzodeg® o.d. demostró un control glucémico similar (HbA_{1c}) comparado con IGlár (administrada según prospecto) (Tabla 2). Dado que Ryzodeg® contiene insulina de acción rápida para administrar con las comidas (insulina aspártica), el control glucémico prandial (medido a la hora de la comida) mejoró con su administración en las comidas en comparación con la administración de una insulina basal sola (ver los resultados de los estudios en la Tabla 2). Se observó una tasa inferior de hipoglucemia nocturna (definida como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m. confirmados por valores de glucosa plasmática $< 3,1$ mmol/l o porque el paciente necesitó la asistencia de terceros) con Ryzodeg® en comparación con IGlár (Tabla 2). Ryzodeg® dos veces al día demostró un control glucémico similar (HbA_{1c}) al de BIAsp 30 dos veces al día en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. También demuestra una mejoría superior en los niveles de glucosa plasmática en ayunas en comparación con los pacientes tratados con BIAsp 30. Ryzodeg® produce una tasa inferior de hipoglucemia global y nocturna (Tabla 3).

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, el tratamiento con Ryzodeg® o.d. más IAsp en las comidas restantes demuestra un control glucémico similar (HbA_{1c} y glucosa plasmática en ayunas) con una tasa menor de hipoglucemia nocturna en comparación con un régimen de insulina basal-bolo con IDet más IAsp en todas las comidas (Tabla 4). No hay un desarrollo clínicamente relevante de anticuerpos anti-insulina después de un tratamiento a largo plazo con Ryzodeg®.

Además de los 5 estudios terapéuticos confirmatorios del programa de desarrollo clínico global, Ryzodeg® también se investigó en un estudio clínico con tratamiento orientado al objetivo (treat-to-target), abierto, controlado, aleatorizado de 26 semanas llevado a cabo en pacientes japoneses con diabetes mellitus de tipo 2 sin tratamiento previo de insulina, que recibieron el fármaco como monoterapia o en combinación con antidiabéticos orales (ADOs).

En este estudio, la administración de Ryzodeg® una vez al día con la comida más importante del día brindó un control glucémico prolongado (HbA_{1c}) superior y similar en relación a glucosa plasmática en ayunas comparado con IGlár (Tabla 5). La proporción de pacientes que alcanzó $HbA_{1c} < 7\%$ con o sin hipoglucemia fue más alta con Ryzodeg® que con IGlár, y el incremento de la glucosa plasmática prandial a la hora de la cena fue inferior con Ryzodeg®. Estos resultados se obtuvieron con una tasa menor de hipoglucemia global y nocturna en pacientes tratados con Ryzodeg® comparado con IGlár y con dosis similares de insulina al final del estudio.

En un meta-análisis retrospectivo de dos estudios con tratamiento orientado al objetivo (treat-to-target), no ciegos de 26 semanas, en pacientes con diabetes tipo 2, Ryzodeg® dos veces al día resultó superior en términos un menor número de episodios hipoglucémicos confirmados globales (Figura 2) y nocturnos (Figura 3) comparado con BIAsp 30. Los resultados demuestran que pueden lograrse niveles inferiores de glucosa plasmática en ayunas con Ryzodeg® con un menor riesgo de hipoglucemia tanto en el período completo del estudio como en el período de mantenimiento desde la semana 16 (Tabla 1).

Dra. MARÍA MARTA ABDALA
APC 104
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico



Tabla 1 Resultados del meta-análisis de episodios hipoglucémicos confirmados con Ryzodeg® dos veces al día (b.i.d) en el período completo del estudio y en el período de mantenimiento desde la semana 16

Análisis	Índice estimado de tasas [IC del 95%] Período completo del estudio	Índice estimado de tasas [IC del 95%] Período de mantenimiento (desde la semana 16)
Hipoglucemia total confirmada Ryzodeg® (b.i.d)/BIAsp 30 (b.i.d.)	0,81 [0,67;0,98]	0,69 [0,55;0,87]
Hipoglucemia nocturna confirmada Ryzodeg® (b.i.d)/BIAsp 30 (b.i.d.)	0,43 [0,31;0,59]	0,38 [0,25;0,58]

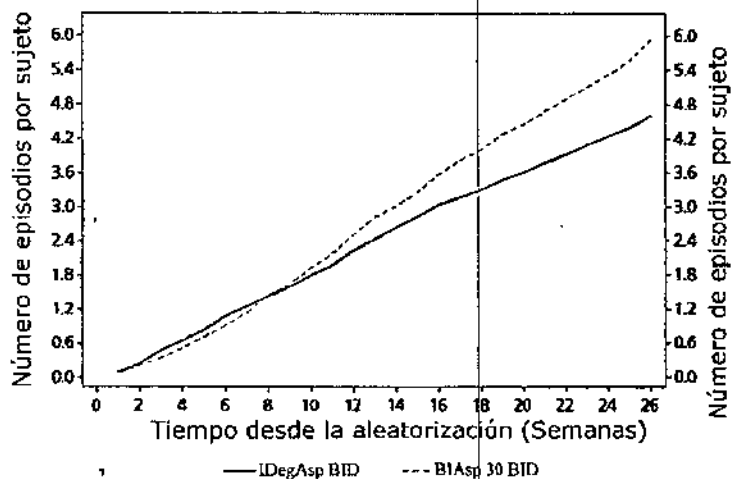


Figura 2 Episodios hipoglucémicos confirmados con Ryzodeg® (b.i.d.) versus BIAsp 30 (b.i.d.), media de la función de distribución acumulada en dos estudios con tratamiento orientado al objetivo (treat-to-target) no ciegos de 26 semanas en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2

Handwritten signature

Dr. AUDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

Handwritten signature

Dra. MARÍA MARTA ABDALA
APOSI 100A
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

ORIGINAL

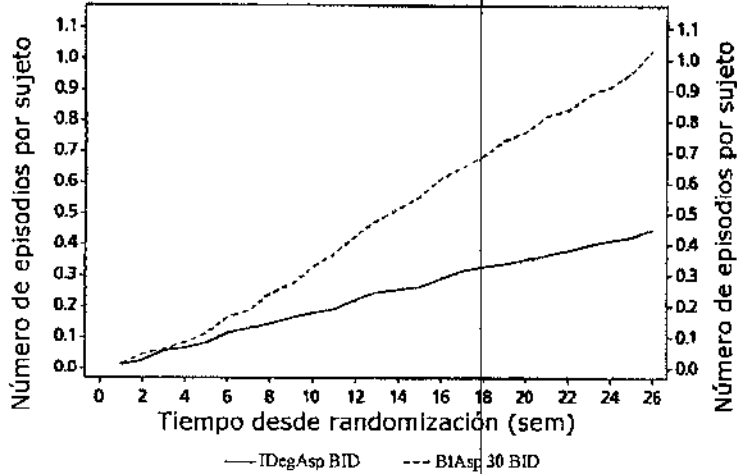


Figura 3 Episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados con Ryzodeg® (b.i.d) versus BIAsp 30 (b.i.d), media de la función de distribución acumulada en dos estudios con tratamiento orientado al objetivo (treat-to-target) no ciegos de 26 semanas en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2

Estudios Clínicos

Tabla 2 Resultado de dos estudios de 26 semanas de duración en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con Ryzodeg® administrado una vez al día

	Ryzodeg® (una vez al día) ¹ Pacientes sin tratamiento de insulina previo	IGlar (una vez al día) ¹ Pacientes sin tratamiento de insulina previo	Ryzodeg® (una vez al día) ² Pacientes que recibieron insulina previamente	IGlar (una vez al día) ² Pacientes que recibieron insulina previamente
N	266	263	230	233
Media de HbA_{1c} (%)				
Fin del estudio	7,2	7,2	7,3	7,4
Cambio medio	-1,65	-1,72	-0,98	-1,00
	Diferencia: 0,03 [-0,14;0,20]		Diferencia: -0,03 [-0,20;0,14]	
Glucosa plasmática en ayunas (GPA) (mmol/l)				
Fin del estudio	6,8	6,3	6,3	6,0
Cambio medio	-3,32	-4,02	-1,68	-1,88
	Diferencia: 0,51 [0,09;0,93]		Diferencia: 0,33 [-0,11;0,77]	
Aumento de la glucosa en sangre prandial después de 90 minutos de la comida (plasma) (mmol/l)				
Fin del estudio	1,9	3,4	1,2	2,6
Cambio medio	-1,5	-0,3	-1,5	-0,6
Tasa de hipoglucemia (por paciente por año de exposición)				
Severa	0,01	0,01	0,00	0,04
Confirmada ³	4,23	1,85	4,31	3,20
	Índice: 2,17 [1,59;2,94]		Índice: 1,43 [1,07;1,92]	
Confirmada nocturna ³	0,19	0,46	0,82	1,01
	Índice: 0,29 [0,13;0,65]		Índice: 0,80 [0,49;1,30]	

1 Régimen de una vez al día + Metformina

2 Régimen de una vez al día + Metformina ± pioglitazona ± Inhibidor de DPP-4

3 La hipoglucemia confirmada se definió como episodios confirmados por glucosa en plasma < 3,1 mmol/l o porque el paciente ha requerido asistencia de terceros. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como episodios entre la medianoche y las 6 a.m.

Handwritten mark

Dra. MARIA MARTA ABDALA
AFCC - I.D.A.
NOVO NORDISK - ARNA ARG. S.A.

Dr. ALDO AL CHIARELLI
NOVO NORDISK - ARMA ARG. S.A.
Directo Técnico

ORIGINAL



Tabla 3 Resultado de dos estudios de 26 semanas en diabetes mellitus tipo 2 con Ryzodeg® administrado dos veces al día

	Ryzodeg® (dos veces al día) ¹ Pacientes que recibieron insulina	BIAsp 30 (dos veces al día) ¹ Pacientes que recibieron insulina	Ryzodeg® (dos veces al día) ² Pacientes que recibieron insulina	BIAsp 30 (dos veces al día) ² Pacientes que recibieron insulina
N	224	222	280	142
Media de HbA_{1c} (%)				
Fin del estudio	7,1	7,1	7,1	7,0
Cambio medio	-1,28	-1,30	-1,38	-1,42
	<i>Diferencia: -0,03 [-0,18;0,13]</i>		<i>Diferencia: 0,05 [-0,10;0,20]</i>	
GPA (mmol/l)				
Fin del estudio	5,8	6,8	5,4	6,5
Cambio medio	-3,09	-1,76	-2,55	-1,47
	<i>Diferencia: -1,14 [-1,53;-0,76]</i>		<i>Diferencia: -1,06 [-1,43;-0,70]</i>	
Tasa de hipoglucemia (por paciente por año de exposición)				
Severa	0,09	0,25	0,05	0,03
Confirmada ³	9,72	13,96	9,56	9,52
	<i>Cociente: 0,68 [0,52;0,89]</i>		<i>Cociente: 1,00 [0,76;1,32]</i>	
Confirmada nocturna ³	0,74	2,53	1,11	1,55
	<i>Cociente: 0,27 [0,18;0,41]</i>		<i>Cociente: 0,67 [0,43;1,06]</i>	

1 Régimen de dos veces al día + Metformina ± pioglitazona ± inhibidor de DPP-4

2 Régimen de dos veces al día + Metformina

3 La hipoglucemia confirmada se definió como episodios confirmados por glucosa en plasma < 3,1 mmol/l o porque el paciente ha requerido asistencia de terceros. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como episodios entre la media noche y las 6 a.m.

Tabla 4 Resultado de un estudio de 26 semanas en diabetes mellitus tipo 1 con Ryzodeg® administrado una vez al día

	Ryzodeg® (una vez al día) ¹	IDet (una/dos veces al día) ²
N	366	182
Media de HbA_{1c} (%)		
Fin del estudio	7,6	7,6
Cambio medio	-0,73	-0,68
	<i>Diferencia: -0,05 [-0,18;0,08]</i>	
GPA (mmol/l)		
Fin del estudio	8,7	8,6
Cambio medio	-1,61	-2,41
	<i>Diferencia: 0,23 [-0,46;0,91]</i>	
Tasa de hipoglucemia (por paciente por año de exposición)		
Severa	0,33	0,42
Confirmada ³	39,2	44,3
	<i>Índice: 0,91 [0,76;1,09]</i>	
Confirmada nocturna ³	3,71	5,72
	<i>Índice: 0,63 [0,49;0,81]</i>	

1 Régimen de una vez al día + Insulina aspártica para cubrir los requerimientos de insulina a la hora de las comidas

2 Régimen de una o dos veces al día + Insulina aspártica para cubrir los requerimientos de insulina a la hora de las comidas

3 La hipoglucemia confirmada se definió como episodios confirmados por glucosa en plasma < 3,1 mmol/l o porque el paciente ha requerido asistencia de terceros. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como episodios entre la media noche y las 6 a.m.

Tabla 5 Resultado de un estudio de 26 semanas en diabetes mellitus tipo 2 con Ryzodeg® administrado una vez al día

Handwritten mark

Handwritten signature
 Dra. MARTA MARTA ABDALA
 APCC... DA
 NOVO NORDISK FARMACIA ARG. S.A.

Dr. ALDO AL CHIARELLI
 NOVO NORDISK FARMACIA ARG. S.A.
 Director Técnico



	Ryzodeg® (una vez al día) ¹	IGlar (una vez al día) ²
N	147	149
Media de HbA_{1c} (%)		
Fin del estudio	7,0	7,3
Cambio medio	-1,35	-1,22
	<i>Diferencia: -0,28 [-0,46;-0,10]</i>	
GPA (mmol/l)		
Fin del estudio	5,7	5,6
Cambio medio	-3,25	-3,52
	<i>Diferencia: 0,15 [-0,29;0,60]</i>	
Tasa de hipoglucemia (por paciente por año de exposición)		
Severa	0,00	0,00
Confirmado ³	1,9	2,7
	<i>Índice: 0,73 [0,50;1,08]</i>	
Confirmado nocturno ³	0,4	0,5
	<i>Índice: 0,75 [0,34;1,64]</i>	

1 Régimen de una vez al día, como monoterapia o en combinación con no más de 2 ADOs (se excluyen SU, inhibidores de DPP-4 y glinidas).

2 Régimen de una vez al día, como monoterapia o en combinación con no más de 2 ADOs (se excluyen SU, inhibidores de DPP-4 y glinidas).

3 La hipoglucemia confirmada se definió como episodios confirmados por glucosa en plasma < 3,1 mmol/l o porque el paciente ha requerido asistencia de terceros. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como episodios entre la media noche y las 6 a.m.

Datos preclínicos de seguridad

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

La relación entre la potencia mitogénica y la potencia metabólica para la insulina degludec es comparable con la de la insulina humana.

Sobredosis

No es posible definir específicamente la sobredosis de insulina. Sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en fases secuenciales si se administran dosis muy altas en relación con los requerimientos del paciente.

- Los episodios hipoglucémicos leves pueden tratarse con la administración por vía oral de glucosa o productos de alto contenido en azúcar. Por lo tanto, se recomienda que el paciente con diabetes lleve siempre productos que contengan azúcar.
- Los episodios hipoglucémicos severos, donde el paciente no es capaz de tratarse a sí mismo, pueden tratarse con inyección intramuscular o subcutánea de glucagón (0,5 a 1 mg) administrada por una persona entrenada, o bien glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional de la salud. También debe administrarse glucosa por vía intravenosa si el paciente no responde al glucagón dentro de 10 a 15 minutos. Cuando el paciente recupere la consciencia, se recomienda administrarle hidratos de carbono por vía oral para evitar una recaída.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

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

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

Al

[Signature]
 Dra. MARIA MARTA ABUJEA
 APDO. 103A
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
 Director Médico

ORIGINAL

8 6 4 9



Incompatibilidades

Las sustancias que se agregan a Ryzodeg® pueden provocar la degradación de la insulina degludec y/o insulina aspártica.

Ryzodeg® no debe agregarse a fluidos de Infusión.

Este medicamento no debe mezclarse con otro producto.

Precauciones especiales de almacenamiento

Antes del uso: Conservar en heladera (2°C - 8°C). Mantener alejado del elemento de refrigeración. No congelar.

Una vez abierto o si se lleva como repuesto: El producto puede almacenarse por un máximo de 4 semanas. No almacenar a temperaturas superiores a 30 °C. No refrigerar. Mantener la tapa en la lapicera para protegerlo de la luz

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

FlexTouch® está diseñada para utilizarse con las agujas NovoFine®/NovoTwist® de hasta 8 mm de longitud.

Proporciona 1-80 unidades en incrementos de 1 unidad.

Deben seguirse las indicaciones detalladas que acompañan al producto.

Ryzodeg® FlexTouch® debe ser utilizado por una sola persona.

No debe rellenarse.

Ryzodeg® no debe usarse si la solución no tiene un aspecto transparente e incolora.

Si Ryzodeg® se ha congelado, no debe usarse.

El paciente debe descartar las agujas después de cada inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo a la normativa local.

Presentación

Ryzodeg® 100 U/ml FlexTouch®: envases conteniendo 1 lapicera x 3 ml / envases conteniendo 5 lapiceras x 3 ml.

Naturaleza y contenido del envase

3 ml de solución en cartucho (vidrio tipo 1), con un émbolo (halobutil) y un tapón (halobutil/polisopreno) contenido en una lapicera prellenada, multidosis y descartable de polipropileno.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Disposición N°

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

Av. Del Libertador 2740, Olivos, (B1636DSU) Pcia. de Buenos Aires.

Tel: 6393-6686

Dirección Técnica: Aldo A. Chiarelli - Farmacéutico.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

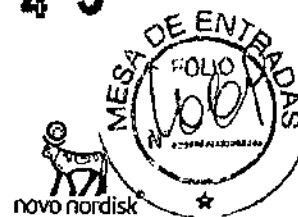
STF 2013 - 8-9564-00-001-1

Dra. MARÍA MARTA ABDALA
APODEADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S A

15 de 16

ORIGINAL

8649



Elaborado por:

Novo Nordisk A/S
Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca.

Ryzodeg[®], Flextouch[®], NovoFine[®] y NovoTwist[®] son marcas registradas propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca

© 2014
Novo Nordisk A/S

Dr. ALDO A. CHARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APROPIADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

8 6 4 9



duras. Si se le cae la lapicera o sospecha que pueda tener un problema,*
coloque una aguja nueva y compruebe el flujo de insulina antes de
inyectarse.

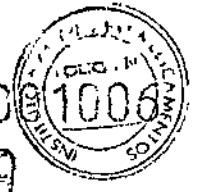
- **No intente rellenar la lapicera.** Una vez vacía, debe desecharse.
- **No intente reparar la lapicera** ni desmontarla.

Handwritten mark

Handwritten signature
Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODETADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Handwritten signature
Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

8649



TRIPLICADO



Proyecto de Rótulo

**RYZODEG®100 U/ml
INSULINA DEGLUDEC - INSULINA ASPÁRTICA**

Solución inyectable en lapicera prellenada FlexTouch®

Industria Danesa

Venta Bajo Receta

1 ml de la solución contiene 100 unidades de insulina degludec / insulina aspártica (obtenida por tecnología ADN recombinante) en proporción 70/30 (equivalente a 2.56 mg de insulina degludec y 1.05 mg de insulina aspártica). 1 lapicera prellenada contiene 3 ml equivalente a 300 unidades.

Excipientes: Glicerol, Metacresol, Fenol, Cloruro de sodio, Acetato de Zinc, Ácido Clorhídrico, Hidróxido de sodio, Agua para inyectables.

Posología - Forma de administración: Ver prospecto adjunto

Conservación: Antes del uso: Conservar en heladera (2°C - 8°C). No congelar.
Una vez abierto o si se lleva como repuesto: Conservar por debajo de 30°C por un máximo de 8 semanas. No refrigerar.

Presentación: cartucho de 3 ml de solución en lapicera prellenada, multidosis y descartable.
(Tamaños del envase: 1 x 3 ml, 5 x 3 ml)


Mantener fuera del alcance de los niños.

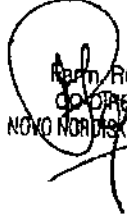
Diseñación N°
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Importado por:
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.
Av. Del Libertador 2740, Olivos, (B1636DSU) Pcia. de Buenos Aires.
Tel: 6393-6686
Dirección Técnica: Aldo A. Chiarelli - Farmacéutico.

Elaborado por:
Novo Nordisk A/S
Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca.

cr


Dr. ALDO A. CHIARELLI
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A. Apoderado


Romina L. MAGA
COORDINADORA TÉCNICA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.



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

ANEXO

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

CERTIFICADO Nº 57589

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: RYZODEG®

Nombre Genérico (IFA/s): INSULINA DEGLUDEC- INSULINA ASPARTICA

Entidad Molecular nueva: SI

Concentración: Insulina Degludec: 100 U/ml e Insulina Aspártica: 100 U/ml.

Forma farmacéutica: Solución inyectable en jeringa prellenada FlexTouch®

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

6
fde



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

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
Insulina Degludec	420	nmol
Insulina Aspártico	180	nmol

Excipientes	Contenido/ ml de solución	Unidad de medida
Fenol	1.50	mg
Metacresol	1.72	mg
Glicerol	19.0	mg
Cloruro de sodio	0.58	mg
Zinc (adicionado como Acetato de Zinc)	27.4	µg
*Ácido clorhídrico		c.s
*Hidróxido de sodio		c.s
Agua inyectable		c.s.p 1.00 ml

* para ajustes de pH 7.4

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:

Biotecnológico

Envase Primario: Lápizera prellenada conteniendo cartucho de 3 ml de vidrio transparente e incoloro tipo I, con embolo de caucho bromobutilo color rojo.

J
AK



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

Cierre de caucho laminado libre de látex el cual consta de 2 capas: poliisopreno sintético y caucho bromobutilo (en contacto con el producto).

Contenido por envase primario: cartucho de 3 ml contenido en lapicera prellenada FlexTouch.

Presentaciones: caja contenido 1 lapicera prellenada/ caja conteniendo 5 lapiceras prellenadas.

Período de vida útil: TREINTA MESES (30)

Forma de conservación: 2 a 8° C lejos del elemento refrigerador. No congelar.

Período de vida útil en uso: 8 semanas. Conservar por debajo de 30° C. No refrigerar. Mantener la lapicera dentro del envase original para protegerlo de la luz.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA.

Código ATC: A10AD06.

Clasificación farmacológica: - insulina basal de acción ultraprolongada e insulina prandial de acción rápida.

Vía/s de administración: Insulina Degludec-insulina Aspártica / RYZODEG® debe inyectarse una vez al día, preferentemente a la misma hora cada día. Se administra **por vía subcutánea** mediante inyección en el muslo, la zona superior del brazo o la pared abdominal (encima de la cintura). Siempre se debe alternar el punto de inyección dentro de una misma zona para reducir el riesgo de lipodistrofia (alteraciones en la distribución de la grasa corporal) debajo de la

J
PK



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

piel, lo cual puede afectar a la cantidad de Insulina Degludec-insulina Aspártica RYZODEG® que se absorbe.

La dosis correcta se determina de forma individual para cada paciente. En la diabetes de tipo 1, Insulina Degludec-insulina Aspártica RYZODEG® siempre se debe utilizar en combinación con una insulina de acción corta/rápida que se inyecta durante la comidas.

En la diabetes tipo 2 la dosis inicial total recomendada es de 10 U junto con la (s) comidas (s) seguidas de ajustes individuales en la dosis.

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s: Tratamiento de la diabetes Mellitus en adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a Degludec -insulina Aspártica o a cualquiera de sus excipientes.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

NOVO NORDISK A/S Planta en la localidad de Bagsvaerd, Provincia de Novo Allé, Dinamarca- fabricante de los Ingredientes activos farmacéuticos biológicos y control de calidad. Desarrollo de los ingredientes farmacéuticos activos. Formulación, llenado e inspección de producto a granel.

NOVO NORDISK A/S, Planta Kalundborg, Provincia de Halles Allé; Dinamarca - Preparación del banco Maestro de Células y del banco de células de Trabajo. Formulación, llenado, ensamble, etiquetado y empaque del producto terminado.

NOVO NORDISK A/S, Planta en la localidad de Hilleroed, Provincia de Brennum Park; Dinamarca - Formulación, llenado e inspección de producto a granel.

FR



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

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

NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. Avenida del Libertador 14099,
Localidad de Martínez, Provincia de Buenos Aires.

Expediente N: 1-47-1110-63/13-2

DISPOSICIÓN Nº: **8649**


Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.