



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

Disposición

Número:

Referencia: EX2018-61661436-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX2018-61661436-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., solicita la autorización de nuevos prospectos, para la especialidad medicinal denominada LEVEMIR FLEXPEN/INSULINA DETERMIR, forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, autorizado por el certificado N° 51.540.

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

Que en el IF-2019-65365428-APN-DECBR#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízanse a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., solicita la autorización de nuevos prospectos, para la especialidad medicinal denominada LEVEMIR FLEXPEN/INSULINA DETERMIR, forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, autorizado por el certificado N° 51.540.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF-2019-67880171-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 3°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX2018-61661436-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.08.22 16:59:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.22 16:59:46 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO
Levemir® FlexPen®
Insulina Detemir 100 U/ml
Solución para inyección en lapicera prellenada

Venta Bajo Receta

Industria Francesa

Composición cualitativa y cuantitativa

1 ml de solución contiene 100 U de insulina detemir* (equivalente a 14,2 mg)

1 lapicera prellenada contiene 3 ml equivalente a 300 U.

*Insulina detemir es producida por tecnología de ADN Recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*.

1 unidad (U) de insulina detemir corresponde a 1 unidad internacional (UI) de insulina humana.

Excipientes: Glicerol, fenol, metacresol, acetato de zinc, fosfato disódico dihidrato, cloruro de sodio, ácido clorhídrico (para ajuste del pH), hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para inyectables.

Forma farmacéutica

Solución clara, incolora y neutra para inyección en lapiceras prellenadas FlexPen®.

Acción Terapéutica

Código ATC: A10AE05. Grupo farmacoterapéutico: Drogas usadas en diabetes.

Insulinas y análogos de acción prolongada para inyección.

Indicación Terapéutica:

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 1 año en adelante.

Propiedades Farmacológicas**Propiedades farmacodinámicas****Mecanismo de acción**

Levemir® es un análogo de insulina basal soluble de acción prolongada con una duración de efecto prolongada que se utiliza como insulina basal.

El perfil de acción de Levemir® es significativamente menos variable en comparación con la insulina NPH y la insulina glargina.

La acción prolongada de Levemir® está mediada por la fuerte auto asociación de las moléculas de insulina detemir en el lugar de inyección y la unión a los puentes de albúmina a través de la cadena de ácidos grasos. La insulina detemir se distribuye más lentamente a los tejidos periféricos comparado con la insulina NPH. Estos mecanismos combinados de prolongación proporcionan un perfil de acción y una absorción más reproducible de Levemir® comparado con la insulina NPH.

La duración de acción es de hasta 24 horas dependiendo de la dosis, lo que permite una o dos dosis diarias. Si se administran dos dosis diarias, la estabilización se produce después de la administración de 2-3 dosis. Para las dosis en el intervalo de 0,2 a 0,4 U/kg, Levemir® ejerce más de un 50% de su máximo efecto dentro de las 3-4 horas y hasta aproximadamente 14 horas después de la administración de la dosis.

Luego de la administración subcutánea, se observa una proporcionalidad de la dosis en la respuesta farmacodinámica (efecto máximo, duración de acción, efecto total).

La baja variabilidad de la glucosa plasmática en ayunas se demostró día a día durante el tratamiento con Levemir® en comparación con NPH en ensayos clínicos de largo plazo.

Estudios en pacientes con diabetes tipo 2, tratados con insulina basal en combinación con medicamentos antidiabéticos orales, demostraron que el control glucémico (HbA_{1c}) con Levemir® es comparable a la insulina NPH y la insulina glargina y se asocia con un menor aumento de peso, ver Tabla 1.

Tabla 1. Cambios en el peso corporal luego del tratamiento con insulina

Duración del estudio	Levemir® 1 dosis diaria	Levemir® 2 dosis diarias	Insulina NPH	Insulina Glargina
20 semanas	+0,7 Kg		+ 1,6 Kg	
26 semanas		+ 1,2 Kg	+ 2,8 Kg	
52 semanas	+2,3 Kg	+ 3,7 Kg		+ 4,0 Kg

En estudios con uso de terapia combinada con antidiabéticos orales, el tratamiento con Levemir® resultó en el 61-65 % de descenso del riesgo de hipoglucemias menores nocturnas en comparación con insulina NPH.

Se realizó un estudio clínico abierto randomizado en pacientes con diabetes tipo 2 que no llegaban al objetivo con antidiabéticos orales. El estudio comenzó con un período de run-in de 12 semanas con liraglutida + metformina, donde el 61 % de los pacientes alcanzaron un nivel de HbA_{1c} < 7%. El 39 % de los pacientes que no alcanzó el objetivo fueron randomizados para recibir el agregado de Levemir® 1 vez al día (n = 160) o para continuar con la terapia de Liraglutida + metformina (n = 149) por 52 semanas. El agregado de Levemir® generó una reducción de HbA_{1c} de 0.51% y 0.50% (de 7,6% a 7,1%) luego de 26 y 52 semanas, mientras que no se observaron cambios para liraglutida + metformina (0.02% y 0.01% luego de 26 y 52 semanas); los cambios fueron significativos con la adición de Levemir® luego de 26 y 52 semanas (p < 0.0001). La proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA_{1c} < 7% fue mayor con la adición de Levemir® comparado con liraglutida + metformina luego de 26 semanas (43.1% vs 16.8%; p < 0.0001) y 52 semanas (51.9% vs 21.5%; p < 0.0001). No se observaron episodios hipoglucémicos severos. Los episodios hipoglucémicos leves (por paciente-año) fueron mayores con la adición de Levemir® comparado con liraglutida + metformina luego de 26 semanas (0.286 vs 0.029; p = 0.0037) y luego de 52 semanas (0.228 vs 0.034; p = 0.0011). Al añadir Levemir® a liraglutida, el beneficio del peso de liraglutida fue sostenido, luego de 26 semanas los cambios en el peso con la adición de Levemir® a liraglutida + metformina fueron de -0.16 Kg vs -0.95 Kg (p = 0.0283) y luego de 52 semanas, -0.05 Kg vs -1.02 Kg (p = 0.0416).

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de 26 semanas, para investigar la eficacia y seguridad de la adición de liraglutida (1,8 mg) frente a placebo en pacientes con diabetes tipo 2 no controlados adecuadamente con insulina basal, con o sin metformina. La dosis de insulina se redujo en un 20% en los pacientes con HbA_{1c} basal ≤ 8,0% con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia. Posteriormente, a los pacientes se les permitió ajustar su dosis de insulina a un valor no superior al de la dosis de pre-aleatorización. Levemir® fue la insulina basal para el 33% (n = 147) de los pacientes (el 97,3% tomando metformina). En estos pacientes, la adición de liraglutida dio lugar a una mayor disminución de la HbA_{1c} en comparación con la adición de placebo (6,93% vs. 8,24%), una mayor disminución de la glucosa plasmática en ayunas (7,20 mmol/l vs. 8,13 mmol/l) y una mayor disminución del peso corporal (-3,47 kg vs. -0,43 kg). Los valores basales de estos parámetros fueron similares en los dos grupos. Las tasas observadas de episodios

Farm. Valeria Wilber
 NOVO NORDISK PHARMASIA S.R.L.
 DIRECTORA TÉCNICA
 TEL: 27 28115152

RI DOA. CHIARELLI
 APODERADO
 NOVO NORDISK PHARMASIA S.R.L.

hipoglucémicos leves fueron similares y no se observaron episodios hipoglucémicos severos en ninguno de los grupos.

En estudios de tratamiento de largo plazo (\geq a 6 meses) en pacientes con diabetes tipo 1 recibiendo terapia insulínica basal-bolo, la glucosa plasmática en ayunas mejoró con Levemir® en comparación con insulina NPH. El control glucémico (HbA_{1c}) con Levemir® fue comparable a la insulina NPH, con un menor riesgo de hipoglucemia nocturna y sin aumento de peso asociado.

En ensayos clínicos utilizando un régimen de insulina basal-bolo, la frecuencia general de hipoglucemias fue similar con Levemir® e insulina NPH. Los análisis de hipoglucemia nocturna en pacientes con diabetes tipo 1 mostraron un riesgo significativamente menor de hipoglucemia nocturna leve (capacidad de auto-tratamiento y confirmado mediante el valor de glucosa en sangre capilar inferior a 2,8 mmol/l o 3,1 mmol/l si se expresa como glucosa en plasma) al comparar con insulina NPH, mientras que no se observaron diferencias en pacientes con diabetes tipo 2. El perfil de glucosa nocturna es más constante y menos variable con Levemir® que con insulina NPH, resultando en un menor riesgo de hipoglucemia nocturna.

Se ha observado desarrollo de anticuerpos con el uso de Levemir®. Sin embargo, esto tampoco parece tener ningún impacto en el control glucémico.

Embarazo

En un estudio clínico randomizado, mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 (n=310) fueron tratadas con un régimen de basal bolo donde Levemir® (n=152) fue comparado con insulina NPH (n=158) con insulina aspártica como insulina en el momento de comidas. Se demostró que Levemir® no fue inferior a insulina NPH medido por HbA_{1c} en la semana de gestación 36. El desarrollo en promedio de HbA_{1c} a lo largo del embarazo fue similar para los sujetos en los grupos de Levemir® e insulina NPH. El objetivo de $HbA_{1c} \leq 6,0\%$ en ambas semanas de gestación 24 y 36 fue alcanzado por el 41% de los sujetos en el grupo de Levemir® y por el 32% en el grupo de insulina NPH. En la semana de gestación 24 y 36, el promedio de la glucosa plasmática en ayunas fue estadísticamente significativamente menor en el grupo de Levemir® que en el de insulina NPH. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento con Levemir® e insulina NPH en la tasa de episodios de hipoglucemias durante el embarazo. La frecuencia general de eventos adversos en la madre durante el embarazo fueron similares para los grupos de tratamientos de Levemir® e insulina NPH; sin embargo, una mayor frecuencia numérica de eventos adversos serios en la madre durante el embarazo (61 (40%) vs. 49 (31%)) y en el feto durante el embarazo y luego del nacimiento (36 (24%) vs. 32 (20%)) se observó en Levemir® comparado con insulina NPH. El número de niños nacidos con vida de mujeres que quedaron embarazadas luego de la randomización al estudio fue 50 (83%) para Levemir® y 55 (89%) para insulina NPH. La frecuencia de niños con malformaciones congénitas fue 4 (5%) para el grupo de Levemir® y 11 (7%) en el grupo de insulina NPH. De los mismos, 3 (4%) niños en el grupo de Levemir® y 3 (2%) niños en el grupo de insulina NPH, tuvieron malformaciones mayores.

Población pediátrica

Se ha estudiado la eficacia y seguridad de Levemir® en adolescentes y niños con diabetes tipo 1 con 1 año de edad en adelante (n=1045 en total) en tres ensayos clínicos controlados aleatorizados de 12 meses de duración; los ensayos incluyeron un total de 167 niños de entre 1 y 5 años de edad. Los ensayos demostraron que el

Farm. Valer...
 NOVO NORDISK PHARMASIA S.A.
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MP 29028 MP 15552

AIDON CHIARELLI
 ARGENTINO
 NOVO NORDISK PHARMASIA S.A.
 IF 2019-11602573-APN-DGA#ANMAT

control glucémico (HbA_{1c}) obtenido con Levemir® es comparable al obtenido con la insulina NPH e insulina degludec cuando se administra en terapia basal-bolo. En el ensayo que compara Levemir® vs insulina degludec, la tasa de episodios de hiperglucemia con cetosis fue significativamente mayor para Levemir®, con 1,09 y 0,68 episodios por paciente/año de exposición respectivamente. Se observó una menor tasa de episodios hipoglucémicos nocturnos (basado en medidas SMPG (Self Monitoring Plasma Glucose)) y un menor aumento de peso (SD Z-score, peso corregido según el sexo y la edad) con Levemir® que con insulina NPH.

Un estudio se extendió por 12 meses adicionales (datos de tratamiento de 24 meses en total) para evaluar la formación de anticuerpos luego del tratamiento prolongado con Levemir®. Luego de un aumento en los anticuerpos anti insulina durante el primer año, se observó un descenso de los niveles de anticuerpos a insulina durante el segundo año a niveles levemente superiores a los obtenidos previos al inicio del estudio. Los resultados indicaron que el desarrollo de anticuerpos no tiene un efecto negativo en el control glucémico y la dosis de insulina detemir.

Los datos de eficacia y seguridad para pacientes adolescentes con diabetes mellitus tipo 2 se han extrapolado de los datos de pacientes niños, adolescentes y adultos con diabetes mellitus tipo 1 y pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Los resultados apoyan el uso de Levemir® en pacientes adolescentes con diabetes mellitus tipo 2.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La concentración sérica máxima se alcanza entre 6 y 8 horas después de la administración. Cuando se administra dos veces al día, se alcanzan concentraciones séricas en estado estacionario después de la administración de 2 – 3 dosis.

La variación intra-paciente en la absorción es menor con Levemir® que con otros preparados de insulina basal.

Distribución

Un volumen de distribución aparente de Levemir® (aproximadamente 0,1 l/kg) indica una alta fracción de insulina detemir circulante en sangre.

Los resultados de estudios *in vitro* e *in vivo* de la unión a proteínas demostraron que no hay interacción clínicamente relevante entre la insulina detemir y los ácidos grasos u otras proteínas ligadas a medicamentos.

Metabolismo

La degradación de Levemir® es similar al de la insulina humana. Todos los metabolitos formados son inactivos.

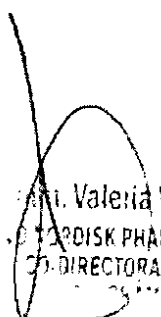
Eliminación

La vida media terminal después de la administración subcutánea es determinada por la tasa de absorción del tejido subcutáneo. La vida media terminal es de entre 5 y 7 horas, dependiendo de la dosis.

Linealidad

Se observa proporcionalidad de la dosis de las concentraciones en suero (concentración máxima, extensión de la absorción) tras la administración subcutánea en el rango de dosis terapéuticas.

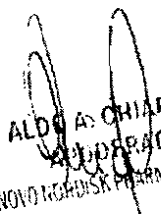
No hay diferencias clínicas relevantes de las propiedades farmacocinéticas de Levemir® entre géneros.



 Dra. Valeria Wilberger

 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

 CO-DIRECTORA TÉCNICA



 ALDO CHIARELLI

 REPRESENTANTE

 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

 2019-11602573-APN-DGA#ANMAT

No se han observado interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas entre liraglutida y Levemir® cuando se administró una dosis de Levemir® de 0,5 U/kg con liraglutida 1,8 mg en estado estacionario en pacientes con diabetes tipo 2.

Poblaciones especiales

Las propiedades farmacocinéticas de Levemir® se han estudiado en niños pequeños (1-5 años), niños (6-12 años) y adolescentes (13-17 años) y se han comparado con adultos con diabetes tipo 1. No hubo diferencias clínicamente significativas en cuanto a las propiedades farmacocinéticas entre niños pequeños, niños, adolescentes y adultos.

No hubo diferencias significativamente relevantes en la farmacocinética de Levemir® entre adultos mayores y pacientes jóvenes, o entre pacientes con falla renal o hepática y sujetos sanos.

Posología y forma de administración

Levemir® es una insulina análoga basal soluble, con una duración de efecto prolongada (hasta 24 horas).

Comparado a otras insulinas, la terapia basal-bolo con Levemir® no se asocia con ganancia de peso.

El menor riesgo de hipoglucemia nocturna en comparación con insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) permite una valoración más intensiva de los niveles de glucosa en sangre final para la terapia basal-bolo.

Levemir® proporciona un mejor control glucémico, medido por la Glucosa Plasmática en Ayunas en comparación con el tratamiento con insulina NPH.

Levemir® se puede utilizar solo como insulina o en combinación con bolos de insulina rápida. También se puede utilizar en combinación con antidiabéticos orales y/o agonistas del receptor de GLP-1.

Dosificación

En combinación con antidiabéticos orales o como agregado a agonistas del receptor de GLP-1 se recomienda utilizar Levemir® una vez al día, inicialmente a dosis de 10 U ó de 0,1 – 0,2 U/kg en **pacientes adultos**.

La dosis de Levemir® se debe ajustar en base a las necesidades individuales del paciente.

Cuando se añade un agonista del receptor de GLP-1 a Levemir®, se recomienda reducir la dosis de Levemir® en un 20% para minimizar el riesgo de hipoglucemia. Posteriormente, la dosis se debe ajustar individualmente.

Para ajustes individuales de dosis, a continuación se presentan las dos siguientes recomendaciones posológicas para adultos:

Recomendaciones de ajuste de dosis para pacientes adultos con diabetes tipo 2:

Valor medio de los auto-controles de la glucemia antes del desayuno (AMGP)*	Ajuste de Dosis de Levemir®
>10,0 mmol/l (> 80 mg/dl)	+ 8 U
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6 U
8,1- 9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4 U
7,1- 8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2 U
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2 U
4,1-6,0 mmol/l (74-108 mg/dl)	No cambia (objetivo)

Con una medida del AMGP

Farm. Valeria Wilk
 NOVO NORDISK PHARMA
 CO-DIRECTOR GENERAL
 NP 2102311-11512

DR. CHIARELLI
 AGUERO
 NOVO NORDISK PHARMA
 1602573-APN-DGA#ANMAT

3,1- 4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2 U
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	- 4 U

*Auto-monitoreo de glu cosa plasmática

Recomendaciones auto-titulación de dosis en pacientes adultos con diabetes tipo 2:

Valor medio de los AMGP previos al desayuno*	Ajuste de Dosis de Levemir®
>6,1 mmol/l (>110 mg/dl)	+ 3 U
4,4-6,1 mmol/l (80-110 mg/dl)	No cambia (objetivo)
<4,4 mmol/l (<80 mg/dl)	- 3 U

*Auto-monitoreo de glucosa plasmática

Cuando se utiliza Levemir® como parte del régimen de insulina basal-bolo, Levemir® se debe administrar una ó dos veces al día dependiendo de las necesidades del paciente. La dosis de Levemir® se debe ajustar de forma individual. Para los pacientes que requieren dosificación dos veces al día para optimizar el control glucémico, la dosis de la tarde puede administrarse por la tarde o al acostarse. Puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o sufre una enfermedad concomitante.

Poblaciones especiales

Tal como ocurre con todas las insulinas, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de Levemir® en personas mayores y personas con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

Levemir® se puede utilizar en adolescentes y niños de 1 año de edad en adelante (ver Propiedades farmacodinámicas). Cuando se cambia desde insulina basal a Levemir®, es necesario considerar una reducción de la dosis de insulina basal y bolo de insulina de forma individual, para minimizar el riesgo de hipoglucemia (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de Levemir® en niños y adolescentes.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Levemir® en niños menores de 1 año.

No se dispone de datos.

Transferencia desde otros productos de insulinas

La transferencia de Levemir® desde productos de insulina de acción intermedia o prolongada puede requerir el ajuste de la dosis y los tiempos de administración (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Como con todas las insulinas, se recomienda un monitoreo estricto durante la transferencia y en las siguientes semanas iniciales.

El tratamiento concomitante con antidiabéticos orales, puede requerir ajustes (dosis y/o tiempos de administración de los productos antidiabéticos orales o actuales insulinas de acción rápida).

Método de administración

Levemir® únicamente debe administrarse por vía subcutánea. Levemir® no se debe administrar por vía intravenosa, ya que puede provocar una hipoglucemia grave.*

También debe evitarse la administración intramuscular.

Farm. Valeria Poliboni
NOVO NORDISK PHARMACEUTICALS S.p.A.
CO. DIREZIONE TECNICA
*P:20629 MAN.13532

GIULIO A. CHIARELLI
APODERADO
NOVO NORDISK PHARMACEUTICALS S.p.A.

Levemir® no debe utilizarse en bombas de infusión de insulina.

Levemir® se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal, el muslo, a zona superior del brazo o la región deltoidea o glútea. Siempre se debe rotar el punto de inyección dentro de la misma zona para reducir el riesgo de lipodistrofia. Tal como ocurre con todas las insulinas, la duración de la acción variará según la dosis, el lugar de inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura y el nivel de la actividad física.

Levemir® FlexPen® es una lapicera prellenada diseñada para ser usada con agujas descartables NovoFine® o NovoTwist® de un largo de hasta 8 mm. Con FlexPen® se pueden seleccionar 1-60 unidades en incrementos de 1 unidad.

Levemir® FlexPen® tiene una codificación de color y se acompaña de un prospecto con un detallado instructivo de uso.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver Composición cualitativa y cuantitativa).

Advertencias y precauciones especiales de uso

Antes de viajar a zonas con diferente huso horario, el paciente debería consultar con su médico ya que podrían variar los horarios de comida y de administración de su insulina.

Hiperglucemia

La dosificación inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabetes tipo 1, puede ocasionar hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Los primeros síntomas de hiperglucemia generalmente aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia urinaria, 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 hipergucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis diabética la cual es potencialmente letal.

Hipoglucemia

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

En niños, se debe tener cuidado para ajustar las dosis de insulina (especialmente en regímenes basal-bolo) con la ingesta de alimentos y la actividad física, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con los requerimientos de insulina (ver efectos adversos y sobredosis).

Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensiva, pueden experimentar un cambio en sus síntomas usuales de aviso de hipoglucemia y deben ser avisados 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 estados febriles, usualmente aumentan el requerimiento de insulina del paciente.

Las enfermedades concomitantes en el riñón, hígado o que afecten la glándula pituitaria, adrenal o tiroidea pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Farm. Valeria Wilber,
NOVO NORDISK PHARM ARGENTINA S.A.
CO DIRECTORA TÉCNICA
CALLE 10628 MONTEVIDEO

ALDO A. CHIARELLI
APODERADO
NOVO NORDISK PHARM ARG. S.A.

IF-2019-11602573-APN-DGA#ANMAT

Transferencia desde otros productos de insulina

El cambio del paciente de un tipo a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación, pueden hacer que sea necesario un ajuste de la dosis. Los pacientes que se transfieren desde otros tipos de insulina a Levemir® pueden necesitar un cambio en la dosis en comparación con la dosis utilizada con sus productos de insulina habituales. Si es necesario un ajuste, éste se puede realizar con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el sitio de aplicación

Como con cualquier terapia insulínica, pueden producirse reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y picazón. La continua rotación de la zona de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en unos pocos días o unas pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en la zona de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Levemir®.

Combinación de tiazol dinedionas e insulinas

Se han reportado casos de falla cardíaca congestiva por el uso de tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollo de falla cardíaca congestiva. Ello debe tenerse en cuenta en caso que se considere el tratamiento combinado de tiazolidinedionas con insulina. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados para detectar signos y síntomas de falla cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Se deberá discontinuar el uso de tiazolidinedionas si ocurre algún deterioro en los síntomas cardíacos.

Evitar mezclas accidentales/ errores de medicación

Se debe educar a los pacientes para que siempre revisen la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar mezclar accidentalmente Levemir® y otras insulinas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

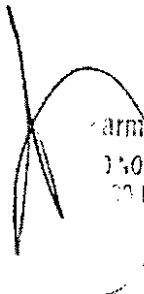
Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:


Productos antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

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

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol. Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. Octreotida y lanreotida pueden tanto aumentar como reducir los requerimientos de insulina.

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


Valeria Wilberg
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO DIRECTORA TECNICA


ALDO A. CHIARELLI
APODERADO
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
IP-2019-11602573-APN-DGA#ANMAT

Embarazo y lactancia

Embarazo:

El tratamiento con Levemir® puede ser considerado durante el embarazo, si el beneficio justifica los posibles riesgos.

Un ensayo clínico randomizado y controlado en mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 comparó Levemir® (n=152) con insulina NPH (n=158), ambos en combinación con insulina aspártica. Los resultados muestran similar eficacia entre insulina detemir e insulina NPH / un similar perfil de seguridad general durante el embarazo o en la evolución del embarazo también como en el feto y el recién nacido (ver propiedades farmacodinámicas).

Datos post-marketing en la evolución de aproximadamente 300 mujeres embarazadas expuestas a Levemir® no indicaron efectos adversos de insulina detemir en el embarazo y no hubo malformaciones o toxicidad en el feto/neonato por insulina detemir.

Datos en animales no indicaron toxicidad reproductiva (ver datos preclínicos).

En general, se recomienda un control glucémico intensivo y monitorización de pacientes embarazadas con diabetes y cuando se planea el mismo.

Los requerimientos de insulina generalmente disminuyen durante el primer trimestre del embarazo y aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, normalmente los requerimientos insulínicos vuelven rápidamente a los valores previos al embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si la insulina detemir es excretada en la leche humana. No se anticipan efectos metabólicos en la ingesta de insulina detemir durante la lactancia del recién nacido/infante ya que insulina detemir, como es un péptido, es digerido en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano.

Las madres en período de lactancia pueden requerir ajustes de la dosis de insulina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes con diabetes puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que requieran un estado especial de alerta (por ej. conducir automóviles o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que extremen sus precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes cuya capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia es reducida o nula, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia.

Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

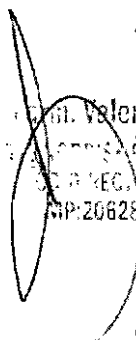
Efectos adversos

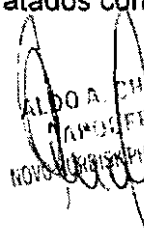
a) Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas en pacientes que usan Levemir® se deben al efecto farmacológico de la insulina. Se estima que en general un 12% de los pacientes tratados experimentan reacciones adversas.

La reacción adversa más frecuentemente reportada durante el tratamiento es hipoglucemia (vea "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" a continuación)

De las investigaciones clínicas se sabe que la hipoglucemia severa, definida como la necesidad de asistencia en el tratamiento por un tercero, ocurre en aproximadamente un 6% de los pacientes tratados con Levemir®.


 Ing. Victoria Videla
 ACCIONES FARMACIA ARS
 REG. PARA TECNICA
 NP:20628/MY:1.001


 ALDO A. CHIARELLI
 FARMACEUTICO
 NOVO NORDISK PHARMASIA S.A.
 IF-2019-11602573-APN-DGA#ANMAT

Las reacciones en el lugar de inyección se han visto con más frecuencia durante el tratamiento con Levemir® que con la insulina humana. Estas reacciones incluyen dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y picazón en el sitio de inyección. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección son menores y de naturaleza transitoria, es decir que suelen desaparecer al continuar el tratamiento normalmente en unos pocos días o en pocas semanas.

Al comienzo del tratamiento con insulina, pueden ocurrir anomalías en la refracción y edema; estas reacciones usualmente son de naturaleza transitoria. Una rápida mejoría del control de la glucosa en sangre puede estar asociada a neuropatía dolorosa aguda, que normalmente es reversible. La intensificación de la terapia con insulina con mejoras abruptas en el control glucémico puede estar asociada con un empeoramiento temporario de la retinopatía diabética, mientras que la mejora a largo plazo del control glucémico disminuye los riesgos de progresión de la retinopatía diabética.

b) Lista de reacciones adversas

Los efectos adversos enumerados a continuación se basan en datos de estudios clínicos y se clasifican de acuerdo a la frecuencia MedDRA y a la clasificación por órganos y sistemas.

Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos en el sistema inmune	Poco frecuente – Reacciones alérgicas, reacciones alérgicas potenciales, urticaria, rash, erupciones* Muy rara – Reacciones anafilácticas *
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy frecuente – Hipoglucemia*
Trastornos en el sistema nervioso	Rara – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuente – Desordenes de refracción Poco frecuente – Retinopatía diabética
Trastornos de piel y tejidos subcutáneos	Poco frecuente – Lipodistrofia*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Frecuente – Reacciones en el sitio de aplicación Poco frecuente – Edema

* vea sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

c) Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones alérgicas, reacciones alérgicas potenciales, urticaria, rash, erupciones

Las reacciones alérgicas, reacciones alérgicas potenciales, urticaria, rash, erupciones son poco frecuentes cuando Levemir® se utiliza en un régimen basal-bolo. Sin embargo, cuando se utiliza en combinación con antidiabéticos orales, se han demostrado como frecuentes en tres estudios clínicos realizados (2,2% de

Farm. Valeria Villalba
 NOVO NORDISK PHARMACEUTICALS S.A.
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MP.20928 MN:15552

ALDO CHIARELLI
 APDERADO
 NOVO NORDISK PHARMACEUTICALS S.A.

casos de reacciones alérgicas y reacciones alérgicas potenciales han sido observadas).

Reacciones anafilácticas

La ocurrencia de reacciones anafilácticas generalizadas (incluyendo rash cutáneo generalizado, picazón, transpiración, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultades en la respiración, palpitaciones y reducción en la presión sanguínea) es muy rara pero puede poner en riesgo la vida del paciente.

Hipoglucemia

El evento adverso más frecuentemente reportado es hipoglucemia. Ello puede ocurrir si la dosis de insulina es muy alta en relación con los requerimientos de insulina del paciente. Una hipoglucemia severa puede llevar a la inconsciencia y/o convulsiones y puede dar como resultado un deterioro de la función cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad para concentrarse, mareo, apetito excesivo, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones.

Lipodistrofia

La lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) puede ocurrir en el sitio de inyección. La continua rotación del sitio de inyección dentro de un área particular reduce el riesgo de desarrollar estas reacciones.

d) Población pediátrica:

En base a los datos post comercialización y a los ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos observados en la población pediátrica no muestran ninguna diferencia con la población diabética general, en la cual existe una mayor experiencia.

Datos preclínicos de seguridad

Estudios *in vitro* en líneas celulares humanas para investigar la unión a la insulina y a los sitios de unión de los receptores IGF-1 han demostrado que la insulina detemir tiene una afinidad reducida a ambos receptores como también un reducido efecto sobre la células de crecimiento comparado con la insulina humana.

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

Sobredosis

No es posible fijar definiciones específicas relativas a la sobredosificación de las insulinas. Sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en fases secuenciales si el paciente recibe una dosis superior a sus requerimientos:

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con administración oral de glucosa o productos azucarados. Por consiguiente se recomienda que los pacientes con diabetes lleven siempre productos azucarados.
- Los episodios hipoglucémicos severos con pérdida de consciencia 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. Glucosa vía intravenosa debe ser administrada, si el

Farm. Valeriana
NOVO NORDISK PHARMASIA S.R.L.
CO. DIRETTORIA TECNICA

ALDOIA CHIARELLI
MODERNO
NOVO NORDISK PHARMASIA S.R.L.

FR-2019-11602573-APN-DGA#ANMAT

paciente no responde al glucagón en 10-15 minutos. Se recomienda la administración de carbohidratos orales al paciente una vez recuperada la consciencia, a fin de prevenir 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

Optativamente otros centros de toxicología.

Incompatibilidades

Las sustancias añadidas a Levemir® pueden ocasionar degradación de la insulina detemir, por ejemplo, si los medicamentos contienen tioles o sulfitos. Levemir® no se debe añadir a los fluidos para infusión. Este producto no debe ser mezclado con otros medicamentos

Conservación

Antes de abrir: Conservar en heladera (2°C - 8°C). Mantener alejado del elemento congelador. No congelar. Mantener el capuchón de Levemir® FlexPen® colocado con el fin de protegerlo de la luz. Levemir® debe protegerse del calor excesivo y la luz.

Después del primer uso o si se lleva como repuesto: Conservar por debajo de 30°C. Puede conservarse en heladera (2°C - 8°C). Utilizar dentro de las 6 semanas. No congelar.

Presentación

Contiene 5 Lapiceras prellenadas FlexPen® de 3 ml

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las agujas y Levemir® FlexPen® no deben ser compartidos. El cartucho no debe rellenarse.

Levemir® no debe utilizarse si la solución no aparece clara e incolora.

Levemir® que se haya congelado no debe utilizarse.

El paciente debe ser instruido en cómo desechar la aguja luego de cada inyección.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS.

Disposición N°

Especialidad Medicina autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.540.

Elaborado por

Novo Nordisk Production SAS,

45 Avenue D'Orleans

F-28000, Chartres, Francia

Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

Tel: 5198-6686

Dirección Técnica: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

arm. Dirección Técnica,
NOVO NORDISK PHARMA ARG.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
17 23628 M...

ALDO A. CHIARELLI
AUTORIZADO
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

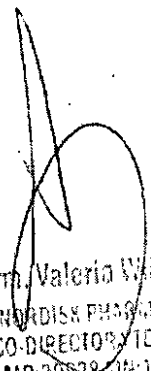
IF-2019-11602573-APN-DGA#ANMAT

ORIGINAL




Levemir®, FlexPen®, NovoFine® y NovoTwist® son marcas comerciales que pertenecen a Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2018
Novo Nordisk A/S



Fam. Valeria Wilber
NOVO NORDISK PHARMASIA ARG. S.A.
CO-DIRECTOR TÉCNICA
MP:20028/MIN:15552



ALDO A. CHIARELLI
APODERADO
NOVO NORDISK PHARMASIA ARG. S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO EX-2018-61661436

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.27 10:01:38 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.27 10:01:39 -03'00'