



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

DISPOSICIÓN N° 3056

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

BUENOS AIRES, 03 JUN 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002634-09-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LEVEMIR FLEXPEN – LEVEMIR PENFILL / INSULINA DETEMIR, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 100 UI/ML, aprobada por Certificado N° 51.540.

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

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

Que a fojas 431 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



DISPOSICIÓN N° 3056

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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LEVEMIR FLEXPEN – LEVEMIR PENFILL / INSULINA DETEMIR, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 100 UI/ML, aprobada por Certificado N° 51.540 y Disposición N° 4077/04, propiedad de la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 320 a 335, 357 a 372 y 394 a 409, para LEVEMIR PENFILL y de fojas 336 a 356, 373 a 393 y 410 a 430 para LEVEMIR FLEXPEN.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4077/04 los prospectos autorizados por las fojas 320 a 335 y 336 a 356, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



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

DISPOSICIÓN N° **3 0 5 6**

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.540 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002634-09-1

DISPOSICION N° **3 0 5 6**

js

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3056** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.540 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LEVEMIR FLEXPEN – LEVEMIR PENFILL / INSULINA DETEMIR, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 100 UI/ML.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4077/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005630-04-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0481/09.-	Prospectos de fs. 320 a 335, 357 a 372 y 394 a 409, para LEVEMIR PENFILL y de fojas 336 a 356, 373 a 393 y 410 a 430 para LEVEMIR FLEXPEN, corresponde desglosar de fs. 320 a 335 y de fojas 336 a 356.-

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVO
NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.540 en
la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....de 2010

03 JUN 2010

Expediente N° 1-0047-0000-002634-09-1

DISPOSICIÓN N°

3 0 5 6

js

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto

**Levemir® Penfill®
Insulina Detemir**

3 0 5 6

Solución Inyectable

Venta Bajo receta

Industria Francesa

Composición cuali y cuantitativa

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

1 cartucho Penfill® contiene 3 ml equivalente a 300 U.

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

Forma farmacéutica

Solución clara, incolora y neutra para inyección en cartuchos Penfill®.

Acción Terapéutica

Código ATC: A10AE05. Grupo farmacoterapéutico: Insulinas y análogos de acción prolongada para inyección.

Indicación Terapéutica

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 6 a 17 años

Propiedades Farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La insulina detemir es un análogo de insulina 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 (protamina neutra Hagedorn) 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 que 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.

STF 2009 - 8-0990-00-003-1

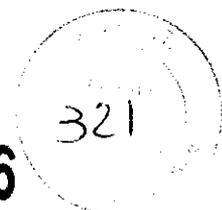

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APROBADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.


Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.P. 13.804
M.P.P. 17.346

ORIGINAL



3056



Estudios en pacientes con diabetes tipo 2, tratados con insulina basal en combinación con medicamentos antidiabéticos orales, demostraron que el control glucémico (HbA1c) 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	Insulina detemir 1 dosis diaria	Insulina detemir 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 estudio de Levemir® en terapia combinada con antidiabéticos orales el tratamiento resultó en 61-65 % de descenso del riesgo de hipoglucemias nocturnas en comparación con insulina NPH.

En estudios de tratamiento de largo plazo (\geq a 6 meses) en pacientes con diabetes tipo 1, la glucosa plasmática en ayunas mejoró con Levemir® en comparación con insulina NPH, cuando se administra como terapia basal-bolo, en particular en niños y adolescentes de 6-17 años. El control glucémico (HbA1c) con Levemir® es 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 dosificación de insulina bolo/basal, la frecuencia general de hipoglucemias fue similar con Levemir® e insulina NPH. Los análisis de hipoglucemia nocturna en pacientes diabéticos 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 diabéticos tipo 2. Además, el riesgo total de hipoglucemias nocturnas en niños y adolescentes de entre 6 y 17 años con diabetes tipo 1, fue significativamente inferior con Levemir® al comparar con insulina NPH.

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

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.

La biodisponibilidad absoluta de insulina detemir administrada por vía subcutánea es de aproximadamente un 60%.

STF 2009 - 8-0990-00-003-1

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

Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.204
M.P.P. 17.348

Página 3 de 16

ORIGINAL

novo nordisk 3056

322

Distribución

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

Los resultados de estudios in Vitro e in vivo de la unión a proteínas demostró 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

Tras la administración subcutánea en el rango de dosis terapéuticas, se observa una proporcionalidad de la dosis de las concentraciones en suero (concentración máxima, extensión de la absorción)

Poblaciones especiales

Pediatría: Las propiedades farmacocinéticas de Levemir® se investigaron en niños (6-12 años) y adolescentes (13-17 años) y adultos, en comparación con adultos con diabetes tipo 1.

No hubo diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de Levemir® entre sujetos ancianos y jóvenes, o entre sujetos con insuficiencia renal o hepática y sujetos sanos.

Pacientes de edad avanzada: En cuanto a la farmacocinética de insulina detemir, no hubo diferencias clínicamente significativas entre personas mayores y jóvenes.

Insuficiencia renal y hepática: En cuanto a la farmacocinética de insulina detemir, no hubo diferencias clínicamente significativas entre personas con insuficiencia renal o hepática y sujetos sanos. Ya que la farmacocinética de insulina detemir no se ha estudiado extensamente en esta población, se recomienda monitorizar cuidadosamente la glucosa plasmática de estos pacientes.

Sexo: No hay diferencias clínicamente significativas entre sexos en cuanto a las propiedades farmacocinéticas de insulina detemir.

Datos preclínicos sobre seguridad

En pruebas in Vitro en células humanas investigando la unión a los sitios receptores de insulina y IGF-1, se demostró que la insulina detemir tiene una afinidad reducida a los receptores y un efecto reducido sobre el crecimiento celular 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, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

STF 2009 - 8-0990-00-003-1


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


Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 43.904
Página 13 de 16

ORIGINAL



3056



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 NPH permite una valoración más intensiva de los niveles de glucosa en la sangre final para terapia basal - bolo.

Levemir® proporciona un mejor control glucémico, medido por la glucosa plasmática en ayunas en comparación con el tratamiento con insulina NPH.

Dosificación

En combinación con antidiabéticos orales se recomienda utilizar Levemir® una vez al día, inicialmente a dosis de 10 U ó de 0,1 – 0,2 U/kg.

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

A continuación se presenta la recomendación posológica basada en los resultados del estudio:

Valor medio de los auto-controles de la glucemia antes del desayuno (SMPG)	Ajuste de Dosis de Levemir®
>10,0 mmol/l (180 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	No cambia (objetivo)
Si hay una medición SMPG	
3,1- 4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2 U
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	- 4 U

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 insulina detemir en personas mayores y personas con insuficiencia renal o hepática.

Uso en pediatría

La eficacia y seguridad de Levemir® se ha demostrado en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad, en estudios de hasta 6 meses de duración.

STF 2009 - 8-0990-00-003-1

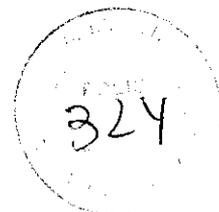
Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dra. NOEMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Página 4 de 16
M.P.P. 17.346

ORIGINAL



3056



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.

Como con todas las insulinas, se recomienda un monitoreo estricto durante la transferencia y en las subsiguientes 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).

Forma 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.

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

Levemir® se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal, el muslo, la zona superior del brazo o la región deltoidea o glútea. Siempre se debe rotar el punto de inyección dentro de la misma zona. 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® Penfill® está diseñado para ser usado con los sistemas de administración de insulina de Novo Nordisk y agujas NovoFine. Levemir® Penfill® se acompaña de un prospecto que detalla las instrucciones de uso a seguir.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Antes de viajar a zonas con diferente uso horario, el paciente debería consultar con su doctor 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 hiperglucémicos 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.

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con los requerimientos de insulina.

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

STF 2009 - 8-0990-00-003-1

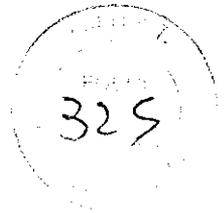
Dra. MARÍA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Página 5 de 16
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.348

ORIGINAL



3056



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.

Transferencia desde otros productos de insulina

El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina animal, insulina humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (insulina ADN recombinante versus insulina de origen animal), 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 lugar de inyección

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®.

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, inhibidores de la monoamino oxidasa, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, 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 aumentar o reducir los requerimientos de insulina. El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina.

Embarazo y lactancia

Embarazo:

La experiencia clínica con insulina detemir durante el embarazo es limitada. Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina detemir y la insulina humana en cuanto a embriotoxicidad y teratogenicidad. En general, se recomienda un control glucémico intensivo y monitorización de pacientes diabéticas durante el embarazo 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,

STF 2009 - 8-0990-00-003-1

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

Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.146

Página 6 de 16

ORIGINAL



3056



normalmente los requerimientos insulínicos vuelven rápidamente a los valores previos al embarazo.

Lactancia:

No existe experiencia clínica con insulina detemir durante la lactancia. Se debe tener cuidado cuando se administra Levemir a una madre en período de lactancia, ya que puede requerir ajustes de la dosis de insulina y la dieta.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen 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 con capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia reducida o nula, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia.

Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Efectos adversos

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

La hipoglucemia es una reacción adversa frecuente. Puede ocurrir si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina. De las investigaciones clínicas se sabe que la hipoglucemia grave, definida como la necesidad de asistencia en el tratamiento, ocurre en aproximadamente un 6% de los pacientes tratados con Levemir®. Una hipoglucemia grave puede llevar a la inconsciencia y/o convulsiones y puede dar como resultado una disfunción cerebral temporal o permanente o incluso la muerte.

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 lugar 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.

Los efectos adversos enumerados a continuación se clasifican de acuerdo a su frecuencia 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 $\leq 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); muy rara ($\leq 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente – Hipoglucemia

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. Una hipoglucemia grave puede llevar a la inconsciencia y/o convulsiones y puede dar como resultado una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte.



ORIGINAL

3056

Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuente – Reacciones en el lugar de la inyección

Pueden aparecer reacciones en el lugar de la inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y picazón) durante el tratamiento con insulina. Estas reacciones son generalmente de carácter transitorio y normalmente desaparecen durante el tratamiento.

Poco frecuente - Lipodistrofia

Puede aparecer lipodistrofia en el lugar de inyección como consecuencia de no rotar la zona de inyección dentro de un área.

Edema:

Edema puede ocurrir al inicio de la terapia con insulina. Estos síntomas son usualmente de naturaleza transitoria.

Trastornos en el sistema inmune

Poco frecuente: Reacciones alérgicas, reacciones alérgicas potenciales, urticaria, rash y erupciones: éstos síntomas pueden deberse a una hipersensibilidad generalizada. Otros signos de hipersensibilidad generalizada pueden ser prurito, sudor, trastornos gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad en la respiración, palpitaciones y reducción de la presión arterial. Las reacciones de hipersensibilidad generalizada son potencialmente mortales (reacciones anafilácticas).

Trastornos oculares

Poco frecuente - Trastornos de la refracción

Pueden aparecer anomalías en la refracción al iniciar la terapia insulínica. Estos síntomas son generalmente de naturaleza transitoria.

Poco frecuente - Retinopatía diabética

Un buen control glucémico prolongado disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, una intensificación de la terapia insulínica que produzca una repentina mejoría del control glucémico puede estar asociado a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

Trastornos del sistema nervioso

Raro - Neuropatía periférica

Una rápida mejoría del control de la glucosa en sangre puede estar asociada a un trastorno denominado "neuropatía dolorosa aguda", que normalmente es reversible.

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 diabéticos lleven siempre productos azucarados.
- Los episodios hipoglucémicos graves con pérdida de consciencia pueden tratarse con inyección intramuscular o subcutánea de glucagon (0,5 a 1 mg) administrada por una persona entrenada, o bien glucosa por vía intravenosa administrada por un

STF 2009 - 8-0990-00-003-1

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

Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.346

Página 8 de 16

ORIGINAL



3056

328

profesional de la salud. 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 (01) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas (01) 4654-6648/4658-7777

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

Conservar en heladera (2 ° C - 8 ° C). Mantener alejado de los elementos de refrigeración. No congelar.

Mantenga la tapa colocada 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: No refrigerar. Conservar por debajo de 30°C. En uso es estable durante 6 semanas

Presentación

Cada envase contiene 5 cartuchos Penfill® de 3 ml.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las agujas y Levemir® Penfill® 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 de desechar la aguja luego de cada inyección.

Instrucciones para el paciente sobre el uso de Levemir® Penfill®

No utilice Levemir®

- Si Ud. es alérgico (hipersensible) a la insulina detemir o cualquiera de los excipientes de Levemir®.
- Si percibe que una hipoglucemia está ocurriendo (bajo nivel de de azúcar en sangre)
- En bombas de infusión de insulina.
- Si el dispositivo de administración se ha golpeado, dañado o gotea.
- Si no ha si correctamente almacenado o si se ha congelado.
- Si la solución no aparece acuosa, clara e incolora.

Antes de usar Levemir®

- Verifique la etiqueta para asegurarse de que se trata de la insulina correcta.
- Siempre use una nueva aguja en cada inyección para prevenir contaminación.
- Las agujas y Levemir® Penfill® no deben compartirse.

STF 2009 - 8-0990-00-003-1

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

Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.348
Página 9 de 16

ORIGINAL



3056

329

Método de administración

Levemir® es para inyección bajo la piel (vía subcutánea). Nunca inyecte su insulina directamente en una vena (vía intravenosa) o músculo (vía intramuscular). Siempre varíe los sitios de inyección dentro de una misma región para evitar lipodistrofia. Los mejores lugares para administrarse ud. mismo una inyección son: el frente de su muslo, la parte frontal de su cintura (abdomen) o la parte superior de su brazo. Ud. debería siempre medir en forma regular su glucosa.

Cómo manejar Levemir® Penfill®

Lea y siga las instrucciones de uso que acompañan a su dispositivo de administración.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Disposición N°

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.540.

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 Production SAS,
45 Avenue D'Orleans
28002, Chartres Francia

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

©2002/ 2009



STF 2009 - 8-0990-00-003-1

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

Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.604
M.P.P. 17.346

ORIGINAL



3056

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea con cuidado la totalidad de este prospecto antes de empezar a usar este medicamento. Mantenga este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.

Si tiene preguntas adicionales por favor consulte a su médico.

Este medicamento se le ha indicado a usted personalmente y no lo debe pasar a otras personas. Puede hacerles mal aunque los síntomas sean iguales a los suyos.

Si alguno de los efectos adversos se vuelve serio, o si nota algún efecto adverso que no está en este prospecto, por favor infórmelo a su médico.

Este lado del prospecto:

1. Qué es Levemir® y para qué se usa
2. Antes del uso de Levemir®
3. Cómo se usa Levemir®
4. Qué hacer en una emergencia
5. Posibles efectos adversos
6. Como almacenar el Levemir®
7. Información adicional

Al reverso: Cómo se usa su FlexPen®

1. Qué es Levemir® y para qué se usa

Levemir® es un análogo de insulina humana para el tratamiento de la diabetes. Se presenta en lapiceras pre-llenadas de 3 ml, llamadas FlexPen® – vea las instrucciones detalladas al reverso.

Levemir® es un análogo de insulina de acción prolongada que baja su nivel de azúcar en sangre. El efecto durará hasta 24 horas dependiendo de la dosis. Se puede utilizar en combinación con antidiabéticos orales o con insulinas de acción rápida o corta administradas en relación con las comidas.

Comparado con otras insulinas, la terapia con Levemir® está asociada con una menor ganancia de peso.

2. Antes del uso de Levemir®

No se debe usar Levemir®

- ▶ Si tiene síntomas de hipoglucemia (nivel bajo de azúcar en sangre). Vea más información sobre hipoglucemias en 4 *Qué hacer en una emergencia*.
- ▶ Si es alérgico (hipersensible) a la insulina detemir, metacresol o a cualquiera de los demás ingredientes (vea el estuche). Preste atención a los signos de alergia en 5° *Posibles efectos adversos*.

Tenga especial cuidado con Levemir®

- ▶ Si tiene problemas con sus riñones o hígado, o con su glándula adrenal, pituitaria o tiroidea.
- ▶ Si está bebiendo alcohol, tenga cuidado con las señales de una

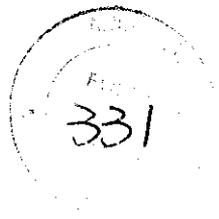
Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.904
M.P.R. 17.346

ORIGINAL



3056



hipoglucemia.

- ▶ **Si está ejercitándose** mas de lo habitual o si quiere cambiar su dieta
- ▶ **Si está enfermo:** siga administrándose su insulina.
- ▶ **Si viaja al extranjero:** el viaje a diferentes zonas horarias puede afectar sus necesidades de insulina y la hora de las inyecciones.
- ▶ **Si está embarazada, planeando un embarazo o amamantando:** por favor contacte a su médico para seguir sus consejos.
- ▶ **Si conduce o usa herramientas o máquinas:** debe estar atento a los signos de hipoglucemia. Se puede reducir su capacidad de concentración o de reacción si tiene una hipoglucemia. Nunca conduzca o use máquinas si siente que tendrá una hipoglucemia. Debe consultar a su médico sobre la conveniencia de conducir si tiene episodios frecuentes de hipoglucemia o si le resulta difícil reconocer una hipoglucemia.

No hay experiencia clínica con Levemir® en niños menores de 6 años.

Uso de otros medicamentos

Muchos medicamentos afectan la forma en que la glucosa trabaja en su organismo y esto puede influir sobre su dosis de insulina. A continuación se indican los medicamentos más comunes que pueden afectar su tratamiento con insulina. Por favor consulte a su médico si está tomando, o si recientemente tomó algún otro medicamento, inclusive aquellos de venta libre.

Su necesidad de insulina puede cambiar si también toma: antidiabéticos orales, inhibidores de monoamino oxidasa (IMAO), beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), ácido acetilsalicílico, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, beta-simpaticomiméticos, hormona de crecimiento, danazol, octreotide y lanreotide.

3. Como se usa Levemir®

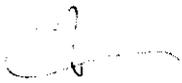
Converse sobre sus necesidades de insulina con su médico y su enfermera de diabetes. Siga sus consejos cuidadosamente. Este prospecto es una guía general. Si su médico le ha cambiado el tipo o marca de insulina, su dosis puede tener que ser ajustada.

Antes del uso de Levemir®

- ▶ **Verifique la etiqueta para asegurarse** de que es el tipo de insulina correcto
- ▶ **Use siempre una aguja nueva para cada inyección, para prevenir contaminación.**

No debe usar Levemir®

- ▶ **En bombas de infusión de insulina**
- ▶ **Si el sistema de administración está goteando, dañado o aplastado,** hay riesgo de pérdidas de la insulina
- ▶ **Si no se ha almacenado correctamente** o si se ha congelado (vea 6° *Cómo almacenar Levemir®*)
- ▶ **Si la insulina no tiene un aspecto transparente e incoloro.**


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


Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.348

ORIGINAL



Cómo utilizar esta insulina:

3 0 5 6

Levemir® es para inyección bajo la piel (subcutánea). Nunca debe inyectar la insulina directamente en una vena o músculo.

Siempre varíe los lugares de inyección, para evitar hinchazón (vea *5 Posibles efectos adversos*). Los mejores lugares para aplicarse usted mismo una inyección son: parte frontal de sus muslos, parte frontal de su cintura (abdomen); o parte superior de los brazos. Debe medirse regularmente el nivel de glucosa.

4. Qué hacer en una emergencia

Si ocurre una hipoglucemia

Una hipoglucemia significa que su nivel de azúcar en sangre está muy bajo. Esto puede suceder:

- Si se administra demasiada insulina
- Si come muy poco o si omite una comida
- Si hace más ejercicio de lo habitual

Los signos de advertencia de una hipoglucemia pueden aparecer repentinamente, y pueden incluir: sudor frío, piel fría y pálida, dolor de cabeza, pulsaciones cardíacas rápidas, náuseas, apetito excesivo, alteraciones temporales en la visión, somnolencia, cansancio y debilidad no habituales, nerviosismo o temblor, ansiedad, confusión y dificultad para concentrarse.

Si siente que está por tener una hipoglucemia, ingiera algo con elevada azúcar y luego mídase la glucosa en sangre.

Siempre lleve consigo tabletas de glucosa o una comida azucarada (caramelos, bizcochos, jugo de frutas).

Si su nivel de azúcar es muy bajo, ingiera tabletas de glucosa o una comida azucarada (caramelos, bizcochos, jugo de frutas), luego descanse.

Cuando los síntomas de hipoglucemia hayan desaparecido o cuando los niveles de glucosa en sangre se hayan estabilizado continúe el tratamiento con insulina.

Avise a sus familiares, amigos y colegas que usted tiene diabetes y cuales serían las consecuencias, incluso el riesgo de desmayarse debido a una hipoglucemia.

Avise a sus familiares, amigos y colegas que si se desmaya (pierde la conciencia) deben girarlo hacia un lado y buscar ayuda médica inmediatamente. No le deben dar alimentos o bebidas. Esto podría asfixiarlo.

- ▶ **Si la hipoglucemia severa no es tratada**, puede provocar daño cerebral (temporal o permanente) e incluso la muerte.
- ▶ **Si tiene una hipoglucemia** que le ha causado un desmayo o episodios hipoglucémicos frecuentes, dígaselo a su médico. Puede ser necesario un ajuste en la cantidad o momento de administración de su insulina, dieta o ejercicio.

Uso de glucagon

Puede recuperarse más rápidamente de un desmayo con una inyección de hormona glucagon administrada por una persona que sepa usarla. Si se le ha administrado glucagon, necesitará glucosa o una comida azucarada inmediatamente después de recobrar la conciencia. Si no reacciona con el tratamiento de glucagon, tendrá que

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

Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.804
M.P.P. 17.346

ORIGINAL

tratarse en un hospital. Contacte a su médico o un área de emergencia después de una inyección de glucagon porque necesita encontrar la razón de su hipoglucemia para evitar tenerla nuevamente.

Si el nivel de azúcar en sangre se vuelve muy alto

Su azúcar en sangre puede volverse muy alto (esto se llama hiperglucemia)

Las señales de advertencia aparecen gradualmente. Éstos incluyen: frecuencia urinaria aumentada, sensación de mucha sed, pérdida del apetito, sensación de indisposición (náuseas o vómitos), somnolencia o cansancio, rubor, piel seca, boca seca y aliento con olor a frutas (acetona).

Si tiene alguna de estas señales: mida su nivel de azúcar en sangre; si puede mida el nivel de cetonas en su orina; luego busque consejo médico inmediatamente. Estos pueden ser signos de una condición muy seria llamada cetoacidosis diabética. Si no la trata, esto podría llevar a un coma diabético y a la muerte.

Causas de hiperglucemia

- Olvidarse de administrar su insulina
- Haberse administrado repetidamente menos insulina de la que necesita
- Una infección o fiebre
- Comer más de lo habitual
- Menos ejercicio de lo habitual

5. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Levemir® puede tener efectos adversos. Administrándose demasiado Levemir® puede causar baja azúcar en sangre (hipoglucemia). Vea 4 *Qué hacer en una emergencia.*

Efectos adversos comunes

(Menos de 1 en 10)

Alteraciones en el lugar de la inyección. Reacciones (enrojecimiento, hinchazón, inflamación y picazón) pueden ocurrir en el lugar de la inyección. Estas generalmente desaparecen luego de unas semanas. Si no desaparecen por favor consulte a su médico. Si tiene reacciones continuas o serias, debe dejar de utilizar Levemir® y comenzar con otra insulina.

Efectos adversos poco comunes

(Menos de 1 en 100)

Signos de alergia. Pueden ocurrir urticaria y sarpullido.

Busque ayuda médica inmediatamente:

- Si aparecen los signos de alergia arriba mencionados, o
- Si repentinamente se siente mal, y comienza a sudar, sintiéndose indispuesto (vomitando), tiene dificultades para respirar, tiene las pulsaciones cardiacas rápidas, y se siente mareado.

Usted puede tener una reacción alérgica seria muy rara al Levemir® o a uno de sus ingredientes (llamada Reacción alérgica sistémica). Vea también la advertencia en 2° Antes del uso de Levemir®



ORIGINAL



3056

334

Problemas de visión. Inicialmente, cuando comience su tratamiento con insulina, su visión puede verse afectada, pero esta condición generalmente desaparece.

Alteraciones en el lugar de la inyección (lipodistrofia) Si se inyecta muy frecuentemente en el mismo lugar, el tejido graso bajo la piel en ese sitio puede reducirse (lipoatrofia) o engrosarse (lipohipertrofia). La elección de diferentes lugares de inyección dentro de la misma región puede ayudar a prevenir estos cambios en la piel. Si usted nota en la piel engrosamientos o marcas en el sitio de inyección, avísele a su médico o enfermera porque esas reacciones pueden convertirse en algo más severo, o pueden afectar la absorción de la insulina si continúa inyectándose en el mismo lugar.

Articulaciones hinchadas. Cuando comienza a administrarse insulina, la retención de líquidos puede causar hinchazón alrededor de sus tobillos y otras articulaciones. Normalmente esto desaparece pronto.

Efectos adversos raros
(Menos de 1 en 1000)

Sensación de desequilibrio. Rápidas mejoras en el control de la glucosa en sangre pueden causar sensaciones de desequilibrio (entumecimiento, debilidad o dolor) en piernas o brazos. Estos síntomas normalmente desaparecen.

Si alguno de los efectos adversos se vuelve serio, o si nota otros efectos no mencionados en este prospecto, por favor, informe a su médico, enfermera o a su farmacéutico.

6 **Cómo almacenar Levemir®**

Levemir® Penfill® que no esté en uso debe almacenarse en el refrigerador (2°C a 8°C), no dentro o muy próximo del congelador. No congelar.

Levemir® Penfill® que esté en uso o que vaya a utilizarse inmediatamente no se debe mantener en el refrigerador. Puede llevarlo consigo y mantenerlo a temperatura ambiente (a no más de 30°C) por hasta 6 semanas.

Mantenga siempre la tapa de su dispositivo de administración cuando no lo esté usando, para protegerlo de la luz.

Levemir® Penfill® debe ser protegido del calor excesivo y de la luz solar.

No utilice Levemir® después de la fecha de vencimiento declarada en la etiqueta y estuche.

7 **Información adicional**

Que contiene Levemir®

- **El principio activo** es insulina detemir producida mediante biotecnología de ADN recombinante a partir de *Saccharomyces Cerevisiae*
- **Los otros ingredientes** son glicerol, fenol, metacresol, acetato de zinc, fosfato disódico dihidratado, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

ORIGINAL



3056

335

Aspecto del Levemir® y contenido de las presentaciones

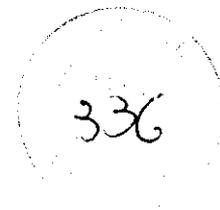
La solución para inyección se presenta como una solución acuosa clara y transparente en presentaciones de 5 cartuchos Penfill® de 3ml
1 ml contiene 100 U de insulina detemir.

Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.346

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

STF 2009 - 8-0990-00-003-1

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto

3056

Levemir® FlexPen®
Insulina Detemir

Solución Inyectable

Venta Bajo receta

Industria Francesa

Composición cuali 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.

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

Forma farmacéutica

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

Acción Terapéutica

Código ATC: A10AE05. Grupo farmacoterapéutico: Insulinas y análogos de acción prolongada para inyección.

Indicación Terapéutica

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 6 a 17 años

Propiedades Farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La insulina detemir es un análogo de insulina 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 (protamina neutra Hagedorn) 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 que 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).

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


Dra. ROMINA L. NAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.346



ORIGINAL

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 (HbA1c) 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	Insulina detemir 1 dosis diaria	Insulina detemir 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 estudio de Levemir® en terapia combinada con antidiabéticos orales el tratamiento resultó en 61-65 % de descenso del riesgo de hipoglucemias menores nocturnas en comparación con insulina NPH.

En estudios de tratamiento de largo plazo (≥ a 6 meses) en pacientes con diabetes tipo 1, la glucosa plasmática en ayunas mejoró con Levemir® en comparación con insulina NPH, cuando se administra como terapia basal-bolo, en particular en niños y adolescentes de 2-17 años. El control glucémico (HbA1c) con Levemir® es 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 dosificación de insulina bolo/basal, la frecuencia general de hipoglucemias fue similar con Levemir® e insulina NPH. Los análisis de hipoglucemia nocturna en pacientes diabéticos tipo 1 mostraron un riesgo significativamente menor de hipoglucemia nocturna leve (capacidad de autotratamiento 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 diabéticos tipo 2. Además, el riesgo total de hipoglucemias nocturnas en niños y adolescentes de entre 6 y 17 años con diabetes tipo 1, fue significativamente inferior con Levemir® al comparar con insulina NPH.

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

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.

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

Dra. RUTINA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A S.R.L.
CO-DIRECTORA TECNICA
M.C.B. 43.994
M.P. 17.346

ORIGINAL



3056

338

La biodisponibilidad absoluta de insulina detemir administrada por vía subcutánea es de aproximadamente un 60%.

Distribución

Un volumen de distribución aparente de Levemir® (aproximadamente 0,1 l/kg) indica que una fracción de insulina detemir circulante en sangre. Los resultados de estudios in vitro e in vivo de la unión a proteínas demostró 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

Proporcionalidad de la dosis de las concentraciones en suero (concentración máxima, extensión de la absorción) se observa tras la administración subcutánea en el rango de dosis terapéuticas. No hay diferencias clínicamente relevantes entre sexos en las propiedades farmacocinéticas de Levemir®.

Poblaciones especiales

Las propiedades farmacocinéticas de Levemir® se investigaron en niños (6-12 años) y adolescentes (13-17 años) y adultos, en comparación con adultos con diabetes tipo 1. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de Levemir® entre sujetos ancianos y jóvenes, o entre sujetos con insuficiencia renal o hepática y sujetos sanos.

Ancianos: En cuanto a la farmacocinética de insulina detemir, no hubo diferencias clínicamente significativas entre personas mayores y jóvenes.

Insuficiencia renal y hepática: En cuanto a la farmacocinética de insulina detemir, no hubo diferencias clínicamente significativas entre personas con insuficiencia renal o hepática y sujetos sanos. Ya que la farmacocinética de insulina detemir no se ha estudiado extensamente en esta población, se recomienda monitorizar cuidadosamente la glucosa plasmática de estos pacientes.

Sexo: No hay diferencias clínicamente significativas entre sexos en cuanto a las propiedades farmacocinéticas de insulina detemir.

Datos preclínicos de seguridad

En pruebas in vitro en células humanas, la investigación de líneas de unión a la insulina y el IGF-1 los sitios receptores han demostrado que la insulina detemir se ha

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

Dra. ROMANA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.346



ORIGINAL

reducido a la afinidad de ambos receptores, así como un reducido efecto sobre el crecimiento celular en comparación 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, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

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 NPH permite una valoración más intensiva de los niveles de glucosa en la sangre final para terapia basal - bolo.

Levemir® proporciona un mejor control glucémico, medido por la glucosa plasmática en ayunas en comparación con el tratamiento con insulina NPH.

Dosificación

En combinación con antidiabéticos orales se recomienda utilizar Levemir® una vez al día, inicialmente a dosis de 10 U ó de 0,1 – 0,2 U/kg.

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

A continuación se presenta la recomendación posológica basada en los resultados del estudio:

Valor medio de los auto-controles de la glucemia antes del desayuno (SMPG)	Ajuste de Dosis de Levemir®
>10,0 mmol/l (180 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	No cambia (objetivo)
Si hay una medición SMPG	
3,1- 4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2 U
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	- 4 U

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.

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

Dra. ROMINA L. M. ...
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.804
M.P.P. 17.346

ORIGINAL



Poblaciones especiales

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

Uso en pediatría

La eficacia y seguridad de Levemir® se ha demostrado en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad, en estudios de hasta 6 meses de duración.

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. Como con todas las insulinas, se recomienda un monitoreo estricto durante la transferencia y en las subsiguientes 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).

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

Levemir® se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal, el muslo, la zona superior del brazo o la región deltoidea o glútea. Siempre se debe rotar el punto de inyección dentro de la misma zona. 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 NovoFine® o NovoTwist. 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.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Antes de viajar a zonas con diferente uso horario, el paciente debería consultar con su doctor 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,

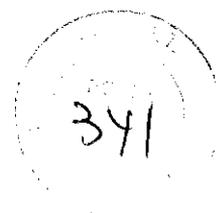
Dra. MARÍA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. SA

Dra. ROMANA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA SA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.34F

ORIGINAL



3056



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 letal.

Hipoglucemia

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

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con los requerimientos de insulina.

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.

Transferencia desde otros productos de insulina

El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina animal, insulina humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (insulina ADN recombinante versus insulina de origen animal), 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 lugar de inyección

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®.

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, inhibidores de la monoamino oxidasa, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.


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


Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.346

ORIGINAL



342

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: **3 0 5 6**

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

Embarazo y lactancia

Embarazo:

La experiencia clínica con insulina detemir durante el embarazo es limitada. Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina detemir y la insulina humana en cuanto a embriotoxicidad y teratogenicidad. En general, se recomienda un control glucémico intensivo y monitorización de pacientes diabéticas durante el embarazo 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:

No existe experiencia clínica con insulina detemir durante la lactancia. Se debe tener cuidado cuando se administra Levemir a una madre en período de lactancia, ya que puede requerir ajustes de la dosis de insulina y la dieta.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen 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 con capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia reducida o nula, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia.

Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Efectos adversos

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

La hipoglucemia es una reacción adversa frecuente. Puede ocurrir si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina. De las investigaciones clínicas se sabe que la hipoglucemia grave, definida como la necesidad de asistencia en el tratamiento, ocurre en aproximadamente un 6% de los pacientes tratados con Levemir®. Una hipoglucemia grave puede llevar a la inconsciencia y/o convulsiones y puede dar como resultado una disfunción cerebral temporal o permanente o incluso la muerte.


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


Dra. ROMINA L. MACA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.346

ORIGINAL



3 0 5 6

343

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 lugar 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.

Los efectos adversos enumerados a continuación se clasifican de acuerdo a su frecuencia 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 $\leq 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); muy rara ($\leq 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente – Hipoglucemia

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. Una hipoglucemia grave puede llevar a la inconsciencia y/o convulsiones y puede dar como resultado una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte.

Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuente – Reacciones en el lugar de la inyección

Pueden aparecer reacciones en el lugar de la inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y picazón) durante el tratamiento con insulina. Estas reacciones son generalmente de carácter transitorio y normalmente desaparecen durante el tratamiento.

Poco frecuente - Lipodistrofia

Puede aparecer lipodistrofia en el lugar de inyección como consecuencia de no rotar la zona de inyección dentro de un área.

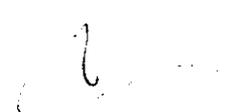
Edema:

Edema puede ocurrir al inicio de la terapia con insulina. Estos síntomas son usualmente de naturaleza transitoria.

Trastornos en el sistema inmune

Poco frecuente

Reacciones alérgicas, reacciones alérgicas potenciales, urticaria, rash y erupciones: Estos síntomas pueden deberse a una hipersensibilidad generalizada. Otros signos de hipersensibilidad generalizada pueden ser prurito, sudor, trastornos gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad en la respiración, palpitaciones y reducción de la presión arterial. Las reacciones de hipersensibilidad generalizada son potencialmente mortales (reacciones anafilácticas).


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


Dra. ROMANA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.346

ORIGINAL

Trastornos oculares

Poco frecuente - Trastornos de la refracción

Pueden aparecer anomalías en la refracción al iniciar la terapia insulínica. Estos síntomas son generalmente de naturaleza transitoria.

Poco frecuente - Retinopatía diabética

Un buen control glucémico prolongado disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, una intensificación de la terapia insulínica que produzca una repentina mejoría del control glucémico puede estar asociado a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

Trastornos del sistema nervioso

Raro - Neuropatía periférica

Una rápida mejoría del control de la glucosa en sangre puede estar asociada a un trastorno denominado "neuropatía dolorosa aguda", que normalmente es reversible.

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 diabéticos lleven siempre productos azucarados.
- Los episodios hipoglucémicos graves con pérdida de consciencia pueden tratarse con inyección intramuscular o subcutánea de glucagon (0,5 a 1 mg) administrada por una persona entrenada, o bien glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional de la salud glucagon 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 (01) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas (01) 4654-6648/4658-7777

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

Conservar en heladera (2 ° C - 8 ° C). Mantener alejado de los elementos de refrigeración. No congelar.

Mantenga la tapa colocada 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: No refrigerar. Conservar por debajo de 30°C. En uso es estable durante 6 semanas



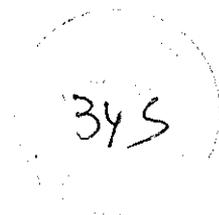
Dra. MARÍA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dra. ROMINA L. MACA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.348

ORIGINAL



3056



Presentación

Cada envase contiene 5 Lapiceras prellenadas FlexPen® de 3 ml (lapiceras multidosis descartables).

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 de desechar la aguja luego de cada inyección.

Instrucciones para el paciente sobre el uso de Levemir® FlexPen®

No utilice Levemir®

- Si Ud. es alérgico (hipersensible) a la insulina detemir o cualquiera de los excipientes de Levemir®.
- Si percibe que una hipoglucemia está ocurriendo (bajo nivel de de azúcar en sangre)
- En bombas de infusión de insulina.
- Si el FlexPen® se ha golpeado, dañado o gotea.
- Si no ha sido correctamente almacenado o si se ha congelado.
- Si la solución no aparece acuosa, clara e incolora.

Antes de usar Levemir®

- Verifique la etiqueta para asegurarse de que se trata de la insulina correcta.
- Siempre use una nueva aguja en cada inyección para prevenir contaminación.
- Las agujas y Levemir® FlexPen® no deben compartirse.

Método de administración

Levemir® es para inyección bajo la piel (vía subcutánea). Nunca inyecte su insulina directamente en una vena (vía intravenosa) o músculo (vía intramuscular). Siempre varíe los sitios de inyección dentro de una misma región para evitar lipodistrofia. Los mejores lugares para administrarse ud. mismo una inyección son: el frente de su muslo, la parte frontal de su cintura (abdomen) o la parte superior de su brazo. Ud. debería siempre medir en forma regular su glucosa.

Cómo manejar Levemir® FlexPen®

Lea y siga las instrucciones de uso de Levemir® FlexPen® que se adjuntan.

Instrucciones para el uso de Levemir® FlexPen®

Introducción

Por favor, lea cuidadosamente las siguientes instrucciones antes de usar Levemir® FlexPen®

Levemir® FlexPen® es una lapicera dosificadora de insulina multidosis única. Se pueden seleccionar dosis de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad. FlexPen® está diseñado para ser usado con agujas NovoFine® o NovoTwist™ de hasta 8 mm de largo. **Como medida de precaución, tenga siempre con Ud. otro**

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

Dra. LUMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
COORDINADORA TÉCNICA
M.P.N. 13.994
M.P.P. 17.346

ORIGINAL

sistema de administración de insulina adicional, en caso de que su Levemir® FlexPen® se pierda o dañe.

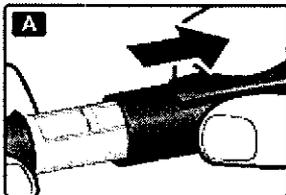
El color de la lapicera en las ilustraciones puede diferir de su Levemir® FlexPen®



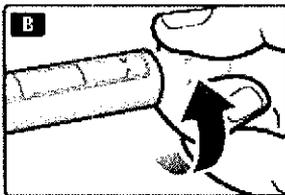
Preparación de Levemir® FlexPen®

Verifique la etiqueta para asegurarse que Levemir® FlexPen® contiene el tipo de insulina correcto.

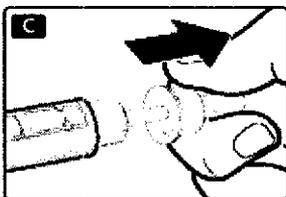
A Extraiga el capuchón de la lapicera.



B Quite el disco protector de una aguja nueva. Enrosque firmemente la aguja al Levemir® FlexPen®



C Quite el protector externo de la aguja y guárdelo para más tarde.



D Extraiga el protector interno de la aguja y deséchelo.

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG SA

Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA SA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.P. 13 904
M.P. 17 346

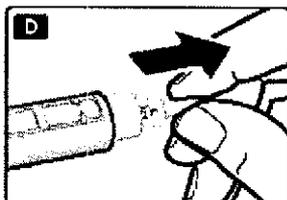


ORIGINAL



3056

347



- Δ Siempre use una nueva aguja con cada inyección, para prevenir contaminación.
- Δ Asegúrese de no doblar o dañar la aguja antes de utilizarla.
- Δ Para reducir el riesgo de pinchazos inesperados, nunca vuelva a colocar el protector interno de la aguja cuando la retire.

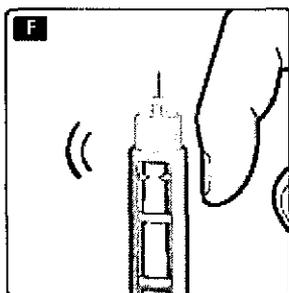
Preparación antes de cada inyección

Antes de cada inyección, pequeñas cantidades de aire pueden quedar retenidas en el cartucho durante el uso normal. Para evitar inyectar aire y asegurar una dosis correcta:

E Girar el selector de dosis y marcar 2 unidades.



F Colocar el Levemir® FlexPen® con la punta de la aguja hacia arriba y golpetear varias veces el cartucho suavemente con un dedo para hacer que las burbujas se reúnan en la parte superior del cartucho.



G Manteniendo la aguja hacia arriba presionar totalmente el botón pulsador. El selector de dosis retorna a cero.

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

Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.346



novo nordisk

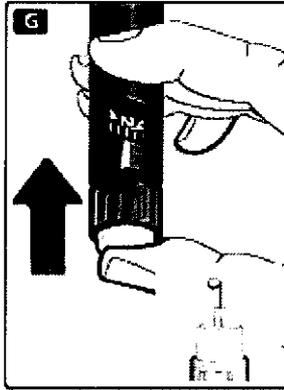
3 0 5 6



ORIGINAL

Una gota de insulina debería aparecer en la punta de la aguja. Si esto no sucede, cambie la aguja y repita la operación no más de seis veces.

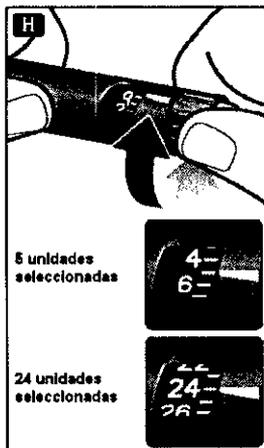
Si la gota de insulina aún no aparece, la lapicera es defectuosa y no debe ser utilizada. Utilice una nueva lapicera.



Selección de la dosis

Verifique que el selector de dosis esté en cero

H Gire el selector de dosis para marcar la dosis a inyectar.



La dosis puede ser corregida en más o en menos girando el selector de dosis hacia un lado y hacia el otro hasta que el número de dosis correcta **se alíne** con el indicador. Cuando se gira el selector de dosis, debe tenerse cuidado de no presionar el botón pulsador, ya que se perderá insulina.

No puede seleccionarse un número mayor de unidades que las unidades restantes en el cartucho.

Δ No utilizar la escala residual para medir la dosis de insulina.


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


Dra. ROMINA L. MARRA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINAS S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.346

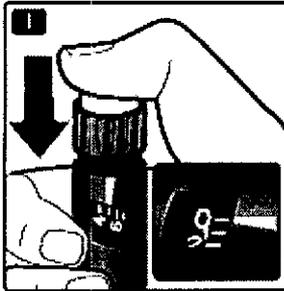
ORIGINAL

Modo de Inyección

Insertar la aguja bajo la piel. Utilice la técnica de inyección que le indicó su doctor o enfermero.

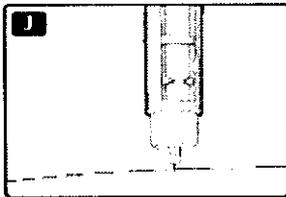
I Inyecte la dosis presionando el botón pulsador totalmente hasta que el indicador se posicione en cero. Cuidando de sólo presionar el botón pulsador mientras se inyecta.

Girando el selector de dosis no se inyectará la insulina.



J Mantener el botón pulsador totalmente presionado luego de la inyección, hasta que la aguja haya sido retirada de la piel.

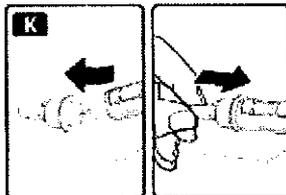
La aguja debe permanecer debajo de la piel por al menos seis segundos, esto asegurará la total inyección de la dosis.



K Colocar nuevamente la tapa externa de la aguja sin colocar la tapa interna.

Cuando la aguja está cubierta, desenroscar cuidadosamente y extraer la aguja.

Desechar la aguja con cuidado y colocar nuevamente el capuchón de la lapicera.



Δ Siempre quitar la aguja luego de cada inyección y almacenar FlexPen® sin aguja colocada. De lo contrario, el líquido puede perderse y causar dosificaciones incorrectas.

Δ Las personas que cuidan pacientes deben extremar su precaución cuando manipulan agujas usadas de forma de evitar pinchazos involuntarios.

Δ Desechar los Levemir® FlexPen® sin la aguja.

Δ No comparta su Levemir® FlexPen® con otra persona.

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

Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.346

ORIGINAL



Mantenimiento

Levemir® FlexPen® está diseñado para trabajar de manera exacta y segura. Debe ser manejado con precaución. Si se golpea o daña, existe riesgo de pérdidas de insulina.

Puede limpiar el exterior de su Levemir® FlexPen® con un algodón impregnado con alcohol. No sumergirlo en alcohol o agua ni lubricarlo ya que esto puede dañar el mecanismo.

No rellenar su Levemir® FlexPen®.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Disposición N°

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.540.

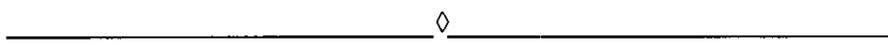
Importado por:

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 Production SAS,
45 Avenue D'Orleans
28002, Chartres Francia

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



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

Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.346

ORIGINAL



3056

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea con cuidado la totalidad de este prospecto antes de empezar a usar este medicamento. Mantenga este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.

Si tiene preguntas adicionales por favor consulte a su médico.

Este medicamento se le ha indicado a usted personalmente y no lo debe pasar a otras personas. Puede hacerles mal aunque los síntomas sean iguales a los suyos.

Si alguno de los efectos adversos se vuelve serio, o si nota algún efecto adverso que no está en este prospecto, por favor infórmelo a su médico.

Este lado del prospecto:

1. **Qué es Levemir® y para qué se usa**
2. **Antes del uso de Levemir®**
3. **Cómo se usa Levemir®**
4. **Qué hacer en una emergencia**
5. **Posibles efectos adversos**
6. **Como almacenar el Levemir®**
7. **Información adicional**

Al reverso: Cómo se usa su FlexPen®

1. Qué es Levemir® y para qué se usa

Levemir® es un análogo de insulina humana para el tratamiento de la diabetes. Se presenta en lapiceras pre-llenadas de 3 ml, llamadas FlexPen® – vea las instrucciones detalladas al reverso.

Levemir® es un análogo de insulina de acción prolongada que baja su nivel de azúcar en sangre. El efecto durará hasta 24 horas dependiendo de la dosis. Se puede utilizar en combinación con antidiabéticos orales o con insulinas de acción rápida o corta administradas en relación con las comidas.

Comparado con otras insulinas, la terapia con Levemir® está asociada con una menor ganancia de peso.

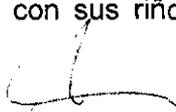
2. Antes del uso de Levemir®

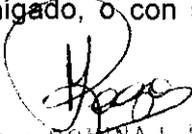
No se debe usar Levemir®

- ▶ **Si tiene síntomas de hipoglucemia** (nivel bajo de azúcar en sangre). Vea más información sobre hipoglucemias en 4 *Qué hacer en una emergencia*.
- ▶ **Si es alérgico (hipersensible)** a la insulina detemir, metacresol o a cualquiera de los demás ingredientes (vea el estuche). Preste atención a los signos de alergia en 5° *Posibles efectos adversos*.

Tenga especial cuidado con Levemir®

- ▶ **Si tiene problemas** con sus riñones o hígado, o con su glándula adrenal,


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


Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.346

ORIGINAL



3056

352

pituitaria o tiroidea.

- ▶ **Si está bebiendo alcohol** tenga cuidado con las señales de una hipoglucemia.
- ▶ **Si está ejercitándose** mas de lo habitual o si quiere cambiar su dieta
- ▶ **Si está enfermo:** siga administrándose su insulina.
- ▶ **Si viaja al extranjero:** el viaje a diferentes zonas horarias puede afectar sus necesidades de insulina y la hora de las inyecciones.
- ▶ **Si está embarazada, planeando un embarazo o amamantando:** por favor contacte a su médico para seguir sus consejos.
- ▶ **Si conduce o usa herramientas o máquinas:** debe estar atento a los signos de hipoglucemia. Se puede reducir su capacidad de concentración o de reacción si tiene una hipoglucemia. Nunca conduzca o use máquinas si siente que tendrá una hipoglucemia. Debe consultar a su médico sobre la conveniencia de conducir si tiene episodios frecuentes de hipoglucemia o si le resulta difícil reconocer una hipoglucemia.

No hay experiencia clínica con Levemir® en niños menores de 6 años.

Uso de otros medicamentos

Muchos medicamentos afectan la forma en que la glucosa trabaja en su organismo y esto puede influir sobre su dosis de insulina. A continuación se indican los medicamentos más comunes que pueden afectar su tratamiento con insulina. Por favor consulte a su médico si está tomando, o si recientemente tomó algún otro medicamento, inclusive aquellos de venta libre.

Su necesidad de insulina puede cambiar si también toma: antidiabéticos orales, inhibidores de monoamino oxidasa (IMAO), beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), ácido acetil salicílico, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, beta-simpaticomiméticos, hormona de crecimiento, danazol, octreotide y lanreotide.

3. Como se usa Levemir®

Converse sobre sus necesidades de insulina con su médico y su enfermera de diabetes. Siga sus consejos cuidadosamente. Este prospecto es una guía general. Si su médico le ha cambiado el tipo o marca de insulina, su dosis puede tener que ser ajustada.

Antes del uso de Levemir®

- ▶ **Verifique la etiqueta para asegurarse** de que es el tipo de insulina correcto
- ▶ **Use siempre una aguja nueva para cada inyección, para prevenir contaminación.**

No debe usar Levemir®

- ▶ **En bombas de infusión de insulina**
- ▶ **Si el FlexPen® está goteando, dañado o aplastado,** hay riesgo de pérdidas de la insulina
- ▶ **Si no se ha almacenado correctamente** o si se ha congelado (vea 6° *Cómo almacenar Levemir®*)
- ▶ **Si la insulina no tiene un aspecto transparente e incoloro.**


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


Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.504
M.P.P. 17.346

ORIGINAL



3 0 5 6

Cómo utilizar esta insulina:

Levemir® es para inyección bajo la piel (subcutánea). Nunca debe inyectar la insulina directamente en una vena o músculo.

Siempre varíe los lugares de inyección, para evitar hinchazón (vea 5 *Posibles efectos adversos*). Los mejores lugares para aplicarse usted mismo una inyección son: parte frontal de sus muslos, parte frontal de su cintura (abdomen); o parte superior de los brazos. Debe medirse regularmente el nivel de glucosa.

4. Qué hacer en una emergencia

Si ocurre una hipoglucemia

Una hipoglucemia significa que su nivel de azúcar en sangre está muy bajo. Esto puede suceder:

- Si se administra demasiada insulina
- Si come muy poco o si omite una comida
- Si hace más ejercicio de lo habitual

Los signos de advertencia de una hipoglucemia pueden aparecer repentinamente, y pueden incluir: sudor frío, piel fría y pálida, dolor de cabeza, pulsaciones cardíacas rápidas, náuseas, apetito excesivo, alteraciones temporales en la visión, somnolencia, cansancio y debilidad no habituales, nerviosismo o temblor, ansiedad, confusión y dificultad para concentrarse.

Si siente que está por tener una hipoglucemia, ingiera algo con elevada azúcar y luego mídase la glucosa en sangre.

Siempre lleve consigo tabletas de glucosa o una comida azucarada (caramelos, bizcochos, jugo de frutas).

Si su nivel de azúcar es muy bajo, ingiera tabletas de glucosa o una comida azucarada (caramelos, bizcochos, jugo de frutas), luego descanse.

Cuando los síntomas de hipoglucemia hayan desaparecido o cuando los niveles de glucosa en sangre se hayan estabilizado continúe el tratamiento con insulina.

Avise a sus familiares, amigos y colegas que usted tiene diabetes y cuales serían las consecuencias, incluso el riesgo de desmayarse debido a una hipoglucemia.

Avise a sus familiares, amigos y colegas que si se desmaya (pierde la conciencia) deben girarlo hacia un lado y buscar ayuda médica inmediatamente. No le deben dar alimentos o bebidas. Esto podría asfixiarlo.

- ▶ **Si la hipoglucemia severa no es tratada**, puede provocar daño cerebral (temporal o permanente) e incluso la muerte.
- ▶ **Si tiene una hipoglucemia** que le ha causado un desmayo o episodios hipoglucémicos frecuentes, dígaselo a su médico. Puede ser necesario un ajuste en la cantidad o momento de administración de su insulina, dieta o ejercicio.

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

Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.346



ORIGINAL

3 0 5 6

Uso de glucagon

Puede recuperarse más rápidamente de un desmayo con una inyección de hormona glucagon administrada por una persona que sepa usarla. Si se le ha administrado glucagon, necesitará glucosa o una comida azucarada inmediatamente después de recobrar la conciencia. Si no reacciona con el tratamiento de glucagon, tendrá que tratarse en un hospital. Contacte a su médico o un área de emergencia después de una inyección de glucagon porque necesita encontrar la razón de su hipoglucemia para evitar tenerla nuevamente.

Si el nivel de azúcar en sangre se vuelve muy alto

Su azúcar en sangre puede volverse muy alto (esto se llama hiperglucemia)

Las señales de advertencia aparecen gradualmente. Éstos incluyen: frecuencia urinaria aumentada, sensación de mucha sed, pérdida del apetito, sensación de indisposición (náuseas o vómitos), somnolencia o cansancio, rubor, piel seca, boca seca y aliento con olor a frutas (acetona).

Si tiene alguna de estas señales: mida su nivel de azúcar en sangre; si puede mida el nivel de cetonas en su orina; luego busque consejo médico inmediatamente. Estos pueden ser signos de una condición muy seria llamada cetoacidosis diabética. Si no la trata, esto podría llevar a un coma diabético y a la muerte.

Causas de hiperglucemia

- Olvidarse de administrar su insulina
- Haberse administrado repetidamente menos insulina de la que necesita
- Una infección o fiebre
- Comer más de lo habitual
- Menos ejercicio de lo habitual

5. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Levemir® puede tener efectos adversos. Administrándose demasiado Levemir® puede causar baja azúcar en sangre (hipoglucemia). Vea 4 *Qué hacer en una emergencia.*

Efectos adversos comunes

(Menos de 1 en 10)

Alteraciones en el lugar de la inyección. Reacciones (enrojecimiento, hinchazón, inflamación y picazón) pueden ocurrir en el lugar de la inyección. Estas generalmente desaparecen luego de unas semanas. Si no desaparecen por favor consulte a su médico. Si tiene reacciones continuas o serias, debe dejar de utilizar Levemir® y comenzar con otra insulina.

Efectos adversos poco comunes

(Menos de 1 en 100)

Signos de alergia. Pueden ocurrir urticaria y sarpullido.

Busque ayuda médica inmediatamente:

- Si aparecen los signos de alergia arriba mencionados, o

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

Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.346

ORIGINAL



- Si repentinamente se siente mal, y comienza a sudar, sintiéndose indispuesto (vomitando), tiene dificultades para respirar, tiene las pulsaciones cardiacas rápidas, y se siente mareado.

Usted puede tener una reacción alérgica seria muy rara al Levemir® o a uno de sus ingredientes (llamada Reacción alérgica sistémica). Vea también la advertencia en 2° Antes del uso de Levemir®

Problemas de visión. Inicialmente, cuando comience su tratamiento con insulina, su visión puede verse afectada, pero esta condición generalmente desaparece.

Alteraciones en el lugar de la inyección (lipodistrofia) Si se inyecta muy frecuentemente en el mismo lugar, el tejido graso bajo la piel en ese sitio puede reducirse (lipoatrofia) o engrosarse (lipohipertrofia). La elección de diferentes lugares de inyección dentro de la misma región puede ayudar a prevenir estos cambios en la piel. Si usted nota en la piel engrosamientos o marcas en el sitio de inyección, avísele a su médico o enfermera porque esas reacciones pueden convertirse en algo más severo, o pueden afectar la absorción de la insulina si continúa inyectándose en el mismo lugar.

Articulaciones hinchadas. Cuando comienza a administrarse insulina, la retención de líquidos puede causar hinchazón alrededor de sus tobillos y otras articulaciones. Normalmente esto desaparece pronto.

Efectos adversos raros
(Menos de 1 en 1000)

Sensación de desequilibrio. Rápidas mejoras en el control de la glucosa en sangre pueden causar sensaciones de desequilibrio (entumecimiento, debilidad o dolor) en piernas o brazos. Estos síntomas normalmente desaparecen.

Si alguno de los efectos adversos se vuelve serio, o si nota otros efectos no mencionados en este prospecto, por favor, informe a su médico, enfermera o a su farmacéutico.

6 **Cómo almacenar Levemir®**

Levemir® FlexPen® que no esté en uso debe almacenarse en el refrigerador (2°C a 8°C), no dentro o muy próximo del congelador. No congelar.

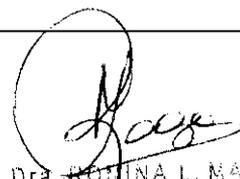
Levemir® FlexPen® que esté en uso o que vaya a utilizarse inmediatamente no se debe mantener en el refrigerador. Puede llevarlo consigo y mantenerlo a temperatura ambiente (a no más de 30°C) por hasta 6 semanas.

Mantenga siempre la tapa de su FlexPen cuando no lo esté usando, para protegerlo de la luz.

Levemir® FlexPen® debe ser protegido del calor excesivo y de la luz solar.

No utilice Levemir® después de la fecha de vencimiento declarada en la etiqueta y estuche.


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


Dra. ROTTINA L. MACA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.964
M.P.P. 17.346

ORIGINAL



356

3 0 5 6

7 Información adicional

Que contiene Levemir®

- **El principio activo** es insulina detemir producida mediante biotecnología de ADN recombinante a partir de *Saccharomyces Cerevisiae*
- **Los otros ingredientes son** glicerol, fenol, metacresol, acetato de zinc, fosfato disódico dihidratado, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

Aspecto del Levemir® y contenido de las presentaciones

La solución para inyección se presenta como una solución acuosa clara y transparente en presentaciones de 5 Lapiceras pre-llenadas FlexPen® de 3ml
1 ml contiene 100 U de insulina detemir.
1 Lapicera pre-llenada FlexPen contiene 3 ml equivalentes a 300 U.

STF 2009 - 8-9678-00-003-1

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

Dra. ROMINA L. MAGA
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P.N. 13.904
M.P.P. 17.346