



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

**Disposición**

**Número:** DI-2018-5809-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 6 de Junio de 2018

**Referencia:** 1-47-1110-1504-17-1

---

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-1504-17-1 del Registro de esta 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 autorización de nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente y forma de conservación, para la especialidad medicinal denominada LEVEMIR® FLEXPEN®- LEVEMIR® PENFILL®/INSULINA DETEMIR, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 51.540.

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

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

Que de fojas 561 a 566 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízanse a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. los nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente y forma de conservación presentados para la especialidad medicinal denominada LEVEMIR® FLEXPEN®- LEVEMIR® PENFILL®/INSULINA DETEMIR, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el Certificado N° 51.540.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto de Rótulos LEVEMIR® FLEXPEN® que consta en el Anexo IF-2018-20741729-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto de Rótulos LEVEMIR® PENFILL® que consta en el Anexo IF-2018-20741644-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- Acéptese el texto de Prospectos LEVEMIR® FLEXPEN® que consta en el Anexo IF-2018-20741543-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5º.- Acéptese el texto de Prospectos LEVEMIR® PENFILL® que consta en el Anexo IF-2018-20740499-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6º.- Acéptese el texto de Información para el paciente LEVEMIR® FLEXPEN® que consta en el Anexo IF-2018-20732972-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 7º.- Acéptese el texto de Información para el paciente LEVEMIR® PENFILL® que consta en el Anexo IF-2018-20732846-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 8º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones que figura como documento IF-2018-20741824-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 9º. - Practíquese la atestación correspondiente en el certificado N° 51.540 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 10º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-1504-17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.06.06 09:45:23 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACIÓN, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACIÓN ADMINISTRATIVA, serialNumber=CLUT  
30715117564  
Date: 2018.06.06 09:45:25 -0300

## ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. la modificación de los datos característicos correspondientes al Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.540 de acuerdo con los datos que figuran en tabla al pie, del producto:

Nombre comercial: LEVEMIR® FLEXPEN®- LEVEMIR® PENFILL®.

Nombre Genérico/s: INSULINA DETEMIR.

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE.

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Forma de Conservación.	<p>LEVEMIR® FLEXPEN®. Conservar en heladera (2°C y 8°C). Mantener alejado de los elementos de refrigeración. No congelar. Mantenga el capuchón de la lapicera colocado con el fin de protegerla de la luz. Levemir® debe protegerse del calor excesivo y la luz.</p> <p>Después del primer uso o si se lleva como repuesto: No refrigerar. Conservar por debajo de 30°C. Utilizar dentro de las 6 semanas.</p>	<p>LEVEMIR® FLEXPEN®. Antes de abrir: Conservar en heladera (2°C y 8°C). Mantener alejado de los elementos de refrigeración. No congelar. Mantenga el capuchón de la lapicera colocado con el fin de protegerla de la luz. Levemir® debe protegerse del calor excesivo y la luz.</p> <p>Después del primer uso o si se lleva como repuesto: Conservar por debajo de 30°C. Puede conservarse en heladera (2°C y 8°C). No congelar. Utilizar dentro de las 6 semanas.</p>

IF-2018-20741824-APN-DECBR#ANMAT

	<p>LEVEMIR® PENFILL®.          Conservar en heladera (2°C y 8°C). Mantener alejado de los elementos de refrigeración. No congelar. Mantenga el capuchón de la lapicera colocado con el fin de protegerla de la luz.          Levemir® debe protegerse del calor excesivo y la luz.</p> <p>Después del primer uso o si se lleva como repuesto:          No refrigerar. Conservar por debajo de 30°C.          Utilizar dentro de las 6 semanas.</p>	<p>LEVEMIR® PENFILL®: Sin Modificaciones.</p>
--	--	---

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Expediente N° 1-47-1110-1504-17-1



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

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

**Número:** IF-2018-20741824-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 4 de Mayo de 2018

**Referencia:** 1110-1504-17-1 ANEXO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.04 12:50:35 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.05.04 12:50:35 -03'00'

ORIGINAL



**PROYECTO DE ROTULO  
LEVEMIR® FLEXPEN®  
Insulina Detemir 100 U/ml  
Solución para inyección en lapicera prellenada**

**Industria Francesa**

**Venta Bajo Receta**

Uso subcutáneo

Origen ADNr

**Composición**

1 ml de solución contiene 100 U (14,2 mg) de insulina detemir (ADN recombinante).  
Excipientes: glicerol, fenol, metacresol, acetato de zinc, fosfato disódico dihidrato, cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio para ajuste de pH y agua para inyectables.

Para uso de un solo paciente.

Leer el prospecto antes de utilizarlo.

Utilizar solo si la solución es clara y transparente.

Diseñado para ser usado con agujas descartables NovoFine® y NovoTwist® de una longitud de hasta 8 mm. **Las agujas no están incluidas.** Descartar la aguja luego de cada inyección.

**Conservación**

**Antes de abrir:** Conservar en heladera (2°C – 8°C). **No congelar.** Mantener el capuchón de la lapicera colocado para protegerla de la luz.

**Durante el uso:** utilizar dentro de las 6 semanas. Conservar por debajo de 30°C. Puede conservarse en heladera (2°C – 8°C).

**Presentación**

Contiene 5 lapiceras prellenadas FlexPen® de 3 ml.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS.**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N° 51.540**

**GTIN/No de Serie/Elab./Vence/Lote**

**Importado por:**

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

Tel: 5198-6686

Dirección Técnica: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

**Elaborado por**

Novo Nordisk Production SAS,

45 Avenue D'Orleans

F-28000, Chartres, Francia

©2017

Novo Nordisk A/S

**NOTA:** Igual texto tendrán las presentaciones por 1 lapicera prellenada FlexPen de 3 ml.

Fam. Valeria Wilberger  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAY 2017  
Versión local: 3.0 (Octubre 2017)

ALDO A. CHIARELLI  
PODERADO  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
Página 1 de 1  
página 1 de 1

IF 2018-20741729-APN-DECBR#ANMAT



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

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

**Número:** IF-2018-20741729-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 4 de Mayo de 2018

**Referencia:** ROTULO FLEXPEN 1110-1504-17-1

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.04 12:50:25 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.05.04 12:50:25 -03'00'

ORIGINAL



**PROYECTO DE ROTULO  
LEVEMIR® PENFILL®  
Insulina Detemir 100 U/ml  
Solución para inyección en cartucho Penfill®**

000265

**Industria Danesa**

**Venta Bajo Receta**

Uso subcutáneo

Origen ADNr

**Composición**

1 ml de solución contiene 100 U (14,2 mg) de insulina detemir (ADN recombinante).  
Excipientes: glicerol, fenol, metacresol, acetato de zinc, fosfato disódico dihidrato, cloruro de sodio, ácido clorhídrico/ hidróxido de sodio para ajuste de pH y agua para inyectables.  
Para uso de un solo paciente.

Lea el prospecto antes de utilizar.

Levemir® Penfill® es para uso con los sistemas de administración de insulinas de Novo Nordisk.

Utilizar solo si la solución es clara y transparente.

**Conservación:**

**Antes de abrir:** Conservar en heladera 2°C – 8°C. No congelar.

Mantener en el estuche para proteger de la luz.

**Durante el uso:** utilizar dentro de las 6 semanas, no conservar en heladera. Conservar por debajo de 30°C.

**Presentación:** Cada envase contiene 5 cartuchos Penfill® de 3 ml.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS**

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

**GTIN/ No de Serie/ Elab./ Vence/ Lote**

**Elaborado por**

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

**Importado por:**

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.  
Av. Del Libertador 2740, Olivos (B1636DSU) Pcia. de Buenos Aires.  
Tel: 5198-6686  
Dirección Técnica: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

©2017

Novo Nordisk A/S

NOTA: Igual texto tendrán las presentaciones por 1y 2 cartuchos Penfill de 3 ml.

Firma: Valeria Wilberger  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
CD/DIRECTORA TÉCNICA  
MP 20024/MN.15592

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

EMA Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656) + alineación con  
rotulo FlexPen STF May2017  
Versión local: 3.0 (Octubre 2017)

IF-2018-20741644-APN-DECBR#ANMAT





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

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

**Número:** IF-2018-20741644-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 4 de Mayo de 2018

**Referencia:** ROTULO PENFILL 1110-1504-17-1

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.04 12:50:17 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.05.04 12:50:17 -03'00'

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

Venta Bajo Receta

Industria Francesa

**Composición cualitativa y cuantitativa**

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

1 lapicera prellenada contiene 3 ml equivalente a 300 U.

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

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

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

**Forma farmacéutica**

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

**Acción Terapéutica**

Código ATC: A10AE05. Grupo farmacoterapéutico: Drogas usadas en diabetes. Insulinas y análogos de acción prolongada para inyección.

**Indicación Terapéutica**

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

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

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

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

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

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

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

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

Estudios en pacientes con diabetes tipo 2, tratados con insulina basal en combinación con medicamentos antidiabéticos orales, demostraron que el control glucémico (HbA<sub>1c</sub>) 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 2. Cambios en el peso corporal luego del tratamiento con insulina**

Duración del estudio	Levemir® 1 dosis diaria	Levemir® 2 dosis diarias	Insulina NPH	Insulina Glargina
20 semanas	+0.7 Kg		+ 1.6 Kg	
26 semanas		+ 1.2 Kg	+ 2.8 Kg	
52 semanas	+2.3 Kg	+ 3.7 Kg		+ 4.0 Kg

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

Se realizó un estudio clínico abierto randomizado en pacientes con diabetes tipo 2 que no llegaban al objetivo con antidiabéticos orales. El estudio comenzó con un periodo de run-in de 12 semanas con liraglutida + metformina, donde el 61 % de los pacientes alcanzaron un nivel de HbA<sub>1c</sub> < 7%. El 39 % de los pacientes que no alcanzó el objetivo fueron randomizados para recibir el agregado de Levemir® 1 vez al día (n = 160) o para continuar con la terapia de Liraglutida + metformina (n = 149) por 52 semanas. El agregado de Levemir® generó una reducción de HbA<sub>1c</sub> de 0.51% y 0.50% (de 7.6% a 7.1%) luego de 26 y 52 semanas, mientras que no se observaron cambios para liraglutida + metformina (0.02% y 0.01% luego de 26 y 52 semanas); los cambios fueron significativos con la adición de Levemir® luego de 26 y 52 semanas (p < 0.0001). La proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA<sub>1c</sub> < 7% fue mayor con la adición de Levemir® comparado con liraglutida + metformina luego de 26 semanas (43.1% vs 16.8%; p < 0.0001) y 52 semanas (51.9% vs 21.5%; p < 0.0001). No se observaron episodios hipoglucémicos severos. Los episodios hipoglucémicos leves (por paciente-año) fueron mayores con la adición de Levemir® comparado con liraglutida + metformina luego de 26 semanas (0.286 vs 0.029; p = 0.0037) y luego de 52 semanas (0.228 vs 0.034; p = 0.0011). Al añadir Levemir® a liraglutida, el beneficio del peso de liraglutida fue sostenido, luego de 26 semanas los cambios en el peso con la adición de Levemir® a liraglutida + metformina fueron de -0.16 Kg vs -0.95 Kg (p = 0.0283) y luego de 52 semanas, -0.05 Kg vs -1.02 Kg (p = 0.0416).

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

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

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

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

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

#### *Embarazo*

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

#### *Población pediátrica*

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

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

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

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

### Propiedades Farmacocinéticas

#### Absorción

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

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

#### Distribución

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

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

#### Metabolismo

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

#### Eliminación

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

#### Linealidad

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

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

  
 Farmy Valeria M. Ibarra  
 14/05/2017 10:00:00  
 14/05/2017 10:00:00  
 14/05/2017 10:00:00

  
 AIDDA CHIARELLI  
 14/05/2017 10:00:00  
 14/05/2017 10:00:00

IF-2018-20741543-APN-DECBR#ANMAT

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

### Poblaciones especiales

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

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

### Posología y forma de administración

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

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

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

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

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

### Dosificación

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

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

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

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

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

Valor medio de los auto-controles de la glucemia antes del desayuno (AMGP)*	Ajuste de Dosis de Levemir®
>10,0 mmol/l (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 (73-108 mg/dl)	No cambia (objetivo)

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

\*Auto-monitoreo de glucosa plasmática

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

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

\*Auto-monitoreo de glucosa plasmática

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

### Poblaciones especiales

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

#### Población pediátrica

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

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

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

No se dispone de datos.

### Transferencia desde otros productos de insulinas

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

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

### Método de administración

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

También debe evitarse la administración intramuscular.

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 para reducir el riesgo de lipodistrofia. Tal como ocurre con todas las insulinas, la duración de la acción variará según la dosis, el lugar de inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura y el nivel de la actividad física.

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

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

### Contraindicaciones

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

### Advertencias y precauciones especiales de uso

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

### Hiper glucemia

La dosificación inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabetes tipo 1, puede ocasionar hiper glucemia y cetoacidosis diabética. Los primeros síntomas de hiper glucemia 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 hiper glucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis diabética la cual es potencialmente letal.

### Hipoglucemia

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

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

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

Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensiva, pueden experimentar un cambio en sus síntomas usuales de aviso de hipoglucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y estados febriles, usualmente aumentan el requerimiento de insulina del paciente.

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



### Transferencia desde otros productos de insulina

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

### Reacciones en el sitio de aplicación

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

### Combinación de tiazolidinedionas e insulinas

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

### Evitar mezclas accidentales/ errores de medicación

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

### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

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

Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. Octreotida y lanreotida pueden tanto aumentar como reducir los requerimientos de insulina.

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



## Embarazo y lactancia

### Embarazo:

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

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

Datos post-marketing en la evolución de aproximadamente 3000 mujeres embarazadas expuestas a Levemir® no indicaron efectos adversos de insulina detemir en el embarazo y no hubo malformaciones o toxicidad en el feto/neonato por insulina detemir.

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

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

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

### Lactancia:

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

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

## Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Debe advertirse a los pacientes que extremen sus precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes 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

### a) Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

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

**b) Lista de reacciones adversas**

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

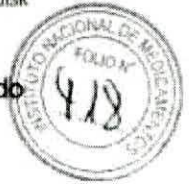
Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse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

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

\* vea sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

**c) Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

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



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

#### *Reacciones anafilácticas*

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

#### *Hipoglucemia*

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

#### *Lipodistrofia*

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

#### d) Población pediátrica:

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

#### **Datos preclínicos de seguridad**

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

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

#### **Sobredosis**

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

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con administración oral de glucosa o productos azucarados. Por consiguiente se recomienda que los pacientes con diabetes lleven siempre productos azucarados.
- Los episodios hipoglucémicos severos con pérdida de consciencia pueden tratarse con inyección intramuscular o subcutánea de glucagón (0,5 a 1 mg) administrada por una persona entrenada, o bien glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional de la salud. Glucosa vía intravenosa debe ser administrada, si el

ORIGINAL



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

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

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

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

Opcionalmente otros centros de toxicología.

### Incompatibilidades

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

### Conservación

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

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

### Presentación

Contiene 5 Lapiceras prellenadas FlexPen® de 3 ml

### Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

Levemir® que se haya congelado no debe utilizarse.

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

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS.

Disposición N° .....

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.540.

### Elaborado por

Novo Nordisk Production SAS,

45 Avenue D'Orleans

F-28000, Chartres, Francia

### Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

Tel: 5198-6686

Dirección Técnica: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

STF MAY2017 - 8-9678-00-063-1 + LCA000923  
Versión local: 4.0

ALDO A. CHIARELLI  
F-2018-20741543-APN-DECBR#ANMAT

Página 12 de 13

ORIGINAL



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

© 2018  
Novo Nordisk A/S

*[Handwritten signature]*  
Formulario de autorización de uso de medicamentos  
NOV 10 2017  
CD. DR. [illegible]  
NOV 10 2017

*[Handwritten signature]*  
DRA. CHIARELLI  
APROBADO  
NOV 10 2017



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

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

**Número:** IF-2018-20741543-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 4 de Mayo de 2018

**Referencia:** PROSPECTO FLEXPEN 1110-1504-17-1

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.04 12:50:06 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.05.04 12:50:07 -03'00'

ORIGINAL



**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**Levemir® Penfill®**  
**Insulina Detemir 100 U/ml**  
**Solución para inyección en cartucho**

**Venta Bajo Receta**

**Industria Danesa**

**Composición cualitativa y cuantitativa**

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

1 cartucho contiene 3 ml equivalente a 300 U.

<sup>(1)</sup>Insulina detemir es producido por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*.

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

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

**Forma farmacéutica**

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

**Acción Terapéutica**

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

Insulinas y análogos de acción prolongada para inyección.

**Indicación Terapéutica**

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

**Propiedades Farmacológicas**

**Propiedades farmacodinámicas**

**Mecanismo de acción**

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

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

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

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

Farmacia  
1999

STF May2017: 8-0990-00-010-1 + LCA000923  
Versión local: 4.0

IF-2018-20740499-APN-DECBR#ANMAT

Página 1 de 13





Luego de la administración subcutánea, se observa una proporcionalidad de la dosis en la respuesta farmacodinámica (efecto máximo, duración de acción, efecto total). La baja variabilidad de la glucosa plasmática en ayunas se demostró día a día durante el tratamiento con Levemir® en comparación con NPH en ensayos clínicos de largo plazo.

Estudios en pacientes con diabetes tipo 2, tratados con insulina basal en combinación con medicamentos antidiabéticos orales, demostraron que el control glucémico (HbA<sub>1c</sub>) 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 Levemir® 1 dosis diaria	Insulina Levemir® 2 dosis diarias	Insulina NPH	Insulina Glargina
20 semanas	+0.7 Kg		+ 1.6 Kg	
26 semanas		+ 1.2 Kg	+ 2.8 Kg	
52 semanas	+2.3 Kg	+ 3.7 Kg		+ 4.0 Kg

En estudios 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.

Se realizó un estudio clínico abierto randomizado en pacientes con diabetes tipo 2 que no llegaban al objetivo con antidiabéticos orales. El estudio comenzó con un periodo de run-in de 12 semanas con liraglutida + metformina, donde el 61 % de los pacientes alcanzaron un nivel de HbA<sub>1c</sub> < 7%. El 39 % de los pacientes que no alcanzó el objetivo fueron randomizados para recibir el agregado de Levemir® 1 vez al día (n = 160) o para continuar con la terapia de Liraglutida + metformina (n = 149) por 52 semanas. El agregado de Levemir® generó una reducción de HbA<sub>1c</sub> de 0.51% y 0.50% (de 7.6% a 7,1 %) luego de 26 y 52 semanas, mientras que no se observaron cambios para liraglutida + metformina (0.02% y 0.01% luego de 26 y 52 semanas); los cambios fueron significativos con la adición de Levemir® luego de 26 y 52 semanas (p<0.0001). La proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA<sub>1c</sub> < 7% fue mayor con la adición de Levemir® comparado con liraglutida + metformina luego de 26 semanas (43.1% vs 16.8%; p< 0.0001) y 52 semanas (51.9% vs 21.5%; p< 0.0001). No se observaron episodios hipoglucémicos severos. Los episodios hipoglucémicos leves (por paciente-año) fueron mayores con la adición de Levemir® comparado con liraglutida + metformina luego de 26 semanas (0.286 vs 0.029; p = 0.0037) y luego de 52 semanas (0.228 vs 0.034; p = 0.0011). Al añadir Levemir® a liraglutida, el beneficio del peso de liraglutida fue sostenido, luego de 26 semanas los cambios en el peso con la adición de Levemir® a liraglutida + metformina fueron de -0.16 Kg vs -0.95 Kg (p = 0.0283) y luego de 52 semanas, -0.05 Kg vs -1.02 Kg (p = 0.0416).

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de 26 semanas, para investigar la eficacia y seguridad de la adición de liraglutida (1.8 mg) frente a placebo en pacientes con diabetes tipo 2 no controlados adecuadamente con insulina basal, con o sin metformina. La dosis de insulina se redujo en un 20% en los pacientes con HbA<sub>1c</sub> basal ≤8,0% con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia. Posteriormente, a los pacientes se les permitió ajustar su dosis de insulina a un valor no superior al de la dosis de pre-aleatorización. Levemir® fue la insulina basal para el 33% (n = 147) de los pacientes (el 97,3% tomando metformina). En estos pacientes, la adición de liraglutida dio lugar a una mayor disminución de la HbA<sub>1c</sub> en

IF-2018-20740499-APN-DECBR#ANMAT



comparación con la adición de placebo (6,93% vs. 8,24%), una mayor disminución de la glucosa plasmática en ayunas (7,20 mmol/l vs. 8,13 mmol/l) y una mayor disminución del peso corporal (-3,47 kg vs. -0,43 kg). Los valores basales de estos parámetros fueron similares en los dos grupos. Las tasas observadas de episodios hipoglucémicos leves fueron similares y no se observaron episodios hipoglucémicos severos en ninguno de los grupos.

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

En ensayos clínicos utilizando un régimen de insulina basal-bolo, la frecuencia general de hipoglucemias fue similar con Levemir® e insulina NPH. Los análisis de hipoglucemia nocturna en pacientes 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 pacientes con diabetes tipo 2. El perfil de glucosa nocturna es más constante y menos variable con Levemir® que con insulina NPH, resultando en un menor riesgo de hipoglucemia nocturna.

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

#### *Embarazo*

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



#### *Población pediátrica*

Se ha estudiado la eficacia y seguridad de Levemir® en adolescentes y niños con diabetes tipo 1, de 1 año de edad en adelante (n=1045 en total) en tres ensayos clínicos controlados aleatorizados de 12 meses de duración. Los ensayos incluyeron un total de 167 niños de entre 1 y 5 años de edad. Los ensayos demostraron que el control glucémico (HbA<sub>1c</sub>) obtenido con Levemir® es comparable al obtenido con la insulina NPH e insulina degludec cuando se administra en terapia basal-bolo. En el ensayo que compara Levemir® vs insulina degludec, la tasa de episodios de hiperglucemia con cetosis fue significativamente mayor para Levemir®, con 1,09 y 0,68 episodios por paciente/año de exposición respectivamente. Se observó una menor tasa de episodios hipoglucémicos nocturnos, basado en medida SMPG (Self Monitoring Plasma Glucose), y un menor aumento de peso (SD Z-score, peso corregido según el sexo y la edad) con Levemir® que con insulina NPH.

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

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

#### **Propiedades Farmacocinéticas**

##### **Absorción**

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

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

##### **Distribución**

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

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

##### **Metabolismo**

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

##### **Eliminación**

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



### Linealidad

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

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

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

### Poblaciones especiales

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

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

### Posología y forma de administración

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

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

El menor riesgo de hipoglucemia nocturna en comparación con insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) permite una valoración más intensiva de los niveles de glucosa en 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.

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

### Dosificación

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

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

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

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



Valor medio de los auto-controles de la glucemia antes del desayuno (AMGP)*	Ajuste de Dosis de Levemir®
>10,0 mmol/l (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 (73-108 mg/dl)	No cambia (objetivo)
3,1- 4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2 U
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	- 4 U

\*Auto-monitoreo de glucosa plasmática

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

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

\*Auto-monitoreo de glucosa plasmática

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

#### Poblaciones especiales

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

#### Población pediátrica

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

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

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

No se dispone de datos.



### Transferencia desde otros productos de insulinas

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

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

### Método de administración

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

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 para reducir el riesgo de lipodistrofia. Tal como ocurre con todas las insulinas, la duración de la acción variará según la dosis, el lugar de inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura y el nivel de la actividad física.

Levemir® Penfill® está diseñado para ser usado con los sistemas de administración de insulina de Novo Nordisk y agujas NovoFine® o NovoTwist®. 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 (ver composición cualitativa y cuantitativa).

### Advertencias y precauciones especiales de uso

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

### Hiperoglucemia

La dosificación inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabetes tipo 1, puede ocasionar hiperoglucemia y cetoacidosis diabética. Los primeros síntomas de hiperoglucemia 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 hiperoglucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis diabética la cual es potencialmente letal.

### Hipoglucemia

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

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

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

IF-2018-20740499-APN-DECBR#ANMAT



Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensiva, pueden experimentar un cambio en sus síntomas usuales de aviso de hipoglucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y estados febriles, usualmente aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en el riñón, hígado o que afecten la glándula pituitaria, adrenal o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

#### **Transferencia desde otros productos de insulina**

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

#### **Reacciones en el sitio de aplicación**

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

#### **Combinación de tiazolidinedionas e insulinas**

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

#### **Evitar mezclas accidentales/ errores de medicación**

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

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

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

IF-2018-20740499-APN-DECBR#ANMAT

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

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

Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Octreotida y lanreotida pueden tanto aumentar como reducir los requerimientos de insulina.

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

**Embarazo y lactancia**

Embarazo

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

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

Datos post-marketing en la evolución de aproximadamente 3000 mujeres embarazadas expuestas a Levemir® no indicaron efectos adversos de insulina detemir en el embarazo y no hubo malformaciones o toxicidad en el feto/neonato por insulina detemir.

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

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

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

Lactancia

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

Las madres en periodo de lactancia pueden requerir ajustes de la dosis de insulina

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

Debe advertirse a los pacientes que extremen sus precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes 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**

a) Resumen del perfil de seguridad





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

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

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

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

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

#### b) Lista de reacciones adversas

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

Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ); 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 en el sistema inmune	Poco frecuente – Reacciones alérgicas, reacciones alérgicas potenciales, urticaria, rash, erupciones*  Muy rara – Reacciones anafilácticas *
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy frecuente – Hipoglucemia*
Trastornos en el sistema nervioso	Rara – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuente – Desordenes de refracción  Poco frecuente – Retinopatía diabética
Trastornos de piel y tejidos subcutáneos	Poco frecuente – Lipodistrofia*



Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Frecuente – Reacciones en el sitio de inyección Poco frecuente – Edema
--	---

\* vea sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

#### c) Descripción de reacciones adversas seleccionadas

*Reacciones alérgicas, reacciones alérgicas potenciales, urticaria, rash, erupciones*  
Las reacciones alérgicas, reacciones alérgicas potenciales, urticaria, rash, erupciones son poco frecuentes cuando Levemir® se utiliza en un régimen basal-bolo. Sin embargo, cuando se utiliza en combinación con antidiabéticos orales, se han demostrado como frecuentes en tres estudios clínicos realizados (2.2% de casos de reacciones alérgicas y reacciones alérgicas potenciales han sido observadas).

#### *Reacciones anafilácticas*

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

#### *Hipoglucemia*

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

#### *Lipodistrofia*

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

#### d) Población pediátrica:

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

#### Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

IF-2018-20740499-APN-DECBR#ANMAT



### Sobredosis

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

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con administración oral de glucosa o productos azucarados. Por consiguiente se recomienda que los pacientes con diabetes lleven siempre productos azucarados.
- Los episodios hipoglucémicos severos con pérdida de consciencia pueden tratarse con inyección intramuscular o subcutánea de glucagón (0,5 a 1 mg) administrada por una persona entrenada, o bien glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional de la salud. Glucosa vía intravenosa debe ser administrada, si el paciente no responde al glucagón en 10-15 minutos. Se recomienda la administración de carbohidratos orales al paciente una vez recuperada la consciencia, a fin de prevenir una recaída.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (01) 4962-6666/2247.

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

Optativamente otros centros de toxicología.

### Incompatibilidades

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

### Conservación

Antes de abrir: Conservar en heladera (2°C - 8°C). Mantener alejado del elemento congelador. No congelar. Mantenga los cartuchos en el estuche para protegerlo de la luz.

Levemir® debe protegerse del calor excesivo y la luz.

Después del primer uso o si se lleva como repuesto: Conservar por debajo de 30°C. No refrigerar. Utilizar dentro de las 6 semanas. No congelar.

### 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.

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS.

Disposición N° .....

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.540.

ORIGINAL



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

**Importado por:**  
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.  
Av. Del Libertador 2740, Olivos, (B1636DSU) Pcia. de Buenos Aires.  
Tel: 5198-6686  
Dirección Técnica: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

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

©2018  
Novo Nordisk A/S

Farm. Votado  
NOVIFINE  
NOVOTWIST

ALDO A. CHIARELLI  
FARMACÉUTICO



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

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

**Número:** IF-2018-20740499-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 4 de Mayo de 2018

**Referencia:** PROSPECTO PENFILL 1110-1504-17-1

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.04 12:48:14 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.05.04 12:48:15 -03'00'



**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**Levemir® FlexPen®**  
**Insulina Detemir 100 U/ml**  
**Solución para inyección en lapicera prellenada**

Industria Francesa

Venta Bajo Receta

**Lea con cuidado la totalidad de este prospecto antes de empezar a usar este medicamento.**

- Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene preguntas adicionales por favor consulte a su médico, enfermera o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha indicado a usted personalmente. No lo pase 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, enfermera o farmacéutico.

**En este prospecto:**

1. **Qué es Levemir® y para qué se usa**
2. **Antes del uso de Levemir®**
3. **Cómo se usa Levemir®**
4. **Posibles efectos adversos**
5. **Cómo conservar Levemir®**
6. **Información adicional**

**1. Qué es Levemir® y para qué se usa**

Levemir® es una insulina moderna (análogo de insulina) de acción prolongada (hasta 24 horas). Las insulinas modernas son versiones mejoradas de la insulina humana.

Levemir® se utiliza para el tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 1 año en adelante.

La diabetes mellitus es una enfermedad donde su cuerpo no produce la cantidad de insulina necesaria para controlar su nivel de azúcar en sangre.

En el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, Levemir® puede ser usado en combinación con antidiabéticos orales y/o antidiabéticos inyectables que no sean insulina. Levemir® también puede ser utilizado con insulinas de rápida acción relacionadas 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 3. Como se usa Levemir®)
- ▶ **Si es alérgico (hipersensible) a la insulina detemir o a cualquiera de los demás ingredientes** (vea 6. Información adicional).
- ▶ **En bombas de infusión de insulina**
- ▶ **Si el FlexPen® se ha caído, está dañado o aplastado**
- ▶ **Si no se ha conservado correctamente o si se ha congelado** (vea 5. *Cómo conservar Levemir®*)



- ▶ **Si la insulina no tiene un aspecto transparente e incoloro.**

**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.
- ▶ **Las agujas y Levemir® FlexPen® no se deben compartir.**

**Tenga especial cuidado con Levemir®**

- ▶ **Si tiene problemas** con sus riñones o hígado, o con su glándula adrenal, pituitaria o tiroidea.
- ▶ **Si está ejercitándose** más de lo habitual o si quiere cambiar su dieta, dado que puede afectar su nivel de azúcar en sangre.
- ▶ **Si está enfermo:** siga administrándose su insulina y consulte a su médico.
- ▶ **Si viaja al extranjero:** el viaje a diferentes zonas horarias puede afectar sus necesidades de insulina y la hora de las inyecciones. Consulte con su médico si está planeando un viaje de este tipo.

**Niños y adolescentes**

Levemir® se puede utilizar en adolescentes y niños de 1 año de edad en adelante. La seguridad y eficacia de Levemir® en niños menores de 1 año de edad no ha sido establecida. No hay datos disponibles.

**Uso de otros medicamentos**

Algunos 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, enfermera o farmacéutico si está tomando, o si recientemente tomó algún otro medicamento, inclusive aquellos de venta libre. En particular, Ud. debería informar a su médico si Ud. está usando algún medicamento mencionado a continuación, que pueden afectar su nivel de azúcar en sangre.

**Si está tomando alguno de los medicamentos listados a continuación, su nivel de azúcar en sangre puede disminuir (hipoglucemia):**

- Otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes
- Inhibidores de la mono amino oxidasa (IMAO) (usada para el tratamiento de la depresión)
- Beta-bloqueantes (usado para tratar la presión arterial alta)
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (usada para tratar algunas patologías cardíacas o alta presión arterial)
- Salicilatos (usados para el alivio del dolor y para bajar la fiebre)
- Esteroides anabólicos (como testosterona)
- Sulfonamidas (usada para tratar infecciones)

**Si está tomando alguno de los medicamentos listados a continuación, su nivel de azúcar en sangre puede aumentar (hiperglucemia):**

- Anticonceptivos orales (píldora anticonceptiva)
- Tiazidas (usadas para tratar la presión arterial alta o retención de líquidos)



- Glucocorticoides (como cortisona, para tratar la inflamación)
- Hormonas tiroideas (usadas para el tratamiento de desórdenes de la glándula tiroides)
- Simpaticomiméticos (como adrenalina, salbutamol, terbutalina, usados en el tratamiento del asma)
- Hormona de crecimiento (medicamento para la estimulación del crecimiento esquelético o somático e influencia pronunciada en los procesos metabólicos del cuerpo)
- Danazol (medicamento que actúa sobre la ovulación)

Octreotida y Lanreotida (usado para el tratamiento de la acromegalia, un trastorno hormonal poco frecuente que se suele dar normalmente en adultos de mediana edad, causado cuando la glándula pituitaria produce un exceso de hormona de crecimiento) puede tanto aumentar como disminuir el nivel de azúcar en sangre. Beta-bloqueantes (usados para el tratamiento de la presión arterial alta) pueden disminuir o suprimir los primeros signos de reconocimiento de hipoglucemia.

Tiazolidinedionas (clase de antidiabéticos orales que se usan en el tratamiento de la diabetes tipo 2)

Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución y con enfermedad cardíaca o infarto previo tratados con tiazolidinedionas en combinación con insulina, pueden desarrollar falla cardíaca. Informe a su médico lo antes posible si experimenta signos de falla cardíaca como falta de aire inusual, rápido aumento de peso o hinchazón localizada (edema).

**Uso de Levemir® y bebidas alcohólicas**

- ▶ Si bebe alcohol, puede cambiar su necesidad de insulina ya que su nivel de azúcar en sangre puede verse aumentado o disminuido. Se recomienda realizar un control cuidadoso.

**Embarazo y lactancia**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar algún medicamento.

- ▶ **Si está embarazada o planea un embarazo**, por favor, consulte a su médico cuando utiliza esta medicación. Puede que sea necesario modificar la dosis de insulina mientras está embarazada y después del parto. Es importante para la salud de su bebé un control cuidadoso de su diabetes y la prevención de hipoglucemias.
- ▶ Si está en período de lactancia, consulte a su médico ya que podría necesitar un ajuste en su dosis de insulina.

**Conducción o uso de máquinas**

Si su nivel de azúcar es bajo o alto, su concentración y capacidad de reacción pueden verse afectadas y por lo tanto, también su capacidad para manejar u operar maquinarias. Tenga en cuenta que podría poner en peligro su vida y la de otros. Debe consultar a su médico sobre la conveniencia de conducir sí;

- ▶ Tiene episodios frecuentes de hipoglucemia
- ▶ Si le resulta difícil reconocer una hipoglucemia.

**3. Como se usa Levemir®**





### Dosis

Converse sobre sus necesidades de insulina con su médico o enfermera. No cambie su insulina a menos que su médico se lo indique. Asegúrese de tener el Levemir® FlexPen® codificado según su color como su médico y enfermera le han indicado y siga sus consejos cuidadosamente.

Es posible que su médico deba realizarle un ajuste de la dosis si:

- Su médico le cambia de un tipo o marca de insulina a otro, o
- Su médico le ha añadido otro medicamento para el tratamiento de la diabetes, además de su tratamiento de Levemir®.

### Uso en poblaciones especiales

Si tiene la función renal o hepática reducida, o si tiene más de 65 años de edad, debe controlar su nivel de azúcar en sangre con mayor frecuencia y conversar con su médico acerca de posibles cambios en la dosificación de insulina.

### Uso en niños y adolescentes

Levemir® se puede utilizar en adolescentes y niños a partir de 1 año. No hay experiencia en el uso de Levemir® en niños menores de 1 año.

### Frecuencia de administración

Cuando Levemir® se utiliza en combinación con antidiabéticos orales o como tratamiento añadido a otros antidiabéticos orales, Levemir® debe administrarse una vez al día. Cuando Levemir® se utiliza como parte de un régimen basal-bolo, Levemir® debe administrarse una o dos veces al día dependiendo de las necesidades del paciente. La dosis de Levemir® debe ser ajustada individualmente. La inyección puede ser administrada en cualquier momento del día, pero a la misma hora cada día. Para aquellos pacientes que requieran una dosificación de dos veces al día para optimizar el control glucémico, la dosis de la tarde puede ser administrada en la tarde o la noche.

### Método de administración

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

En cada inyección, cambie el sitio de inyección dentro del área concreta de piel que suela utilizar. Esto puede reducir el riesgo de desarrollar abultamientos o depresiones en la piel (vea 4. 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.

### Si se administra más insulina de la que debiera

Si se administra demasiada insulina, su nivel de azúcar en sangre estará muy bajo (esto se llama hipoglucemia) Esto puede suceder también:

- 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, sentirse enfermo, apetito excesivo, alteraciones temporales en la visión,

WILBERG  
S.A.  
TECNICA  
21 014 25532

STF May2017: 8-9678-90-063-1 + LCA000923  
Versión local: 4.0

ALDO A. CHIRRELLI

IF-2018-20732972-APN-DECBR#ANMAT



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 alto contenido de azúcar y luego mídase el azúcar en sangre. Si su nivel de azúcar en sangre es muy bajo, ingiera una tableta de glucosa o una comida azucarada (caramelos, bizcochos, jugo de fruta), luego descanse.

Siempre lleve consigo tabletas de glucosa, caramelos, bizcochos o jugo de frutas, en caso de que lo necesite.

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 cuáles serían las consecuencias, incluso el riesgo de desmayarse (perder la consciencia) debido a una hipoglucemia.

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

Puede recuperar la consciencia más rápidamente si le administra una inyección de glucagón una persona que sepa cómo hacerlo. Si le administran glucagón, debe tomar glucosa o una comida azucarada tan pronto como recupere la consciencia. Si no responde al tratamiento con glucagón, deberá ser tratado en un hospital. Contacte a su médico o a emergencias luego de la inyección de glucagón: para evitar futuras hipoglucemias, deben encontrar la causa de la misma.

- ▶ Si la hipoglucemia severa prolongada 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.

#### Si olvida administrarse su insulina

Si olvida administrarse su insulina, su nivel de azúcar en sangre puede volverse muy alto (esto se llama hiperglucemia) Esto también puede suceder si:

- Se ha administrado repetidamente menos insulina de la que necesita
- Tiene una infección o fiebre
- Come más de lo habitual
- Hace menos ejercicio de lo habitual

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).

Estos pueden ser signos de una condición muy seria llamada cetoacidosis diabética (aumento del ácido en sangre debido a que el cuerpo metaboliza grasa en lugar de azúcar). Si no la trata, esto podría llevar a un coma diabético y eventualmente la muerte.

Si tiene alguna de las señales mencionadas arriba, mida su nivel de azúcar en sangre; si puede mida el nivel de cetonas en su orina; luego busque consejo médico inmediatamente.

#### Si deja de administrarse su insulina

Farm. Valeria Wilberger

STP May2017: 8-9678-90-063-1 + LCA000923  
Versión local: 4.0

ALDO A. CHAPPELLI

APPROVED: 2018-20732972-APN-DECBR#ANMAT



Esto puede llevar a una hiperglucemia severa (nivel de azúcar en sangre muy alto) y cetoacidosis. No suspenda la administración de insulina sin conversarlo con su médico, él le dirá como proceder.

Si tiene dudas acerca del uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

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

Los efectos adversos pueden ocurrir con determinada frecuencia, que se define como:

- Muy común: afecta más de 1 en 10 pacientes
- Común: afecta 1 a 10 en 100 pacientes
- Poco común: afecta 1 a 10 en 1000 pacientes
- Raro: afecta 1 a 10 en 10000 pacientes
- Muy raro: afecta menos de 1 en 10000 pacientes
- No conocida: la frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles.

#### Efectos adversos muy comunes

**Bajo nivel de azúcar en sangre (Hipoglucemia):** Vea: "Si se administra más insulina de la que debiera" en 3. Como se usa Levemir®

#### Efectos adversos comunes

**Reacciones en el lugar de la inyección** (dolor, enrojecimiento, urticaria, hematomas, hinchazón, inflamación y picazón). Estas generalmente desaparecen luego de unas semanas de administrarse su insulina. 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

**Signos de alergia.** Pueden ocurrir urticaria y sarpullido.

#### Busque ayuda médica inmediatamente:

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

**Problemas de visión.** Inicialmente, cuando comience su tratamiento con insulina, su visión puede verse afectada, pero esta condición es usualmente temporaria.

**Alteraciones en el sitio de 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 sitios de inyección dentro de la misma región reduce el riesgo de desarrollar 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. Estas reacciones pueden convertirse en algo más severo, o pueden afectar la absorción de la insulina si continúa inyectándose en el mismo lugar.

Dr. Valeria Wilberg

NOVO NORDISK S.A.

ST. DIEGO, CHILE

MP 2017: STE May 2017: 8-9678-90-063-1 + LCA000923

Versión local: 4.0

ADDA CHIARELLI  
FARMACIA

IF-2018-20732972-APN-DECBR#ANMAT



**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.

**Retinopatía diabética (enfermedad asociada a la diabetes que puede derivar en pérdida de la visión).** Si padece retinopatía diabética y su nivel de azúcar en sangre mejora rápidamente, la retinopatía puede empeorar. Consulte a su médico.

**Efectos adversos raros**

**Neuropatía dolorosa (dolor por daño en los nervios)** Rápidas mejoras en el control de la glucosa en sangre pueden causar dolor asociado a los nervios, que es llamado neuropatía dolorosa aguda y que usualmente es de naturaleza transitoria.

**Efectos adversos muy raros**

**Reacción alérgica seria** a Levemir® o a uno de sus ingredientes (llamada Reacción alérgica sistémica). Vea también la advertencia en 2. *Antes del uso de Levemir®*

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.

**5 Cómo conservar Levemir®**

**Levemir® FlexPen® que no esté en uso** debe conservarse en heladera (2°C - 8°C), alejado del elemento congelador. No congelar.

**Levemir® FlexPen® que esté en uso** o es llevado como repuesto: puede llevar su Levemir® FlexPen® con usted y conservarlo a temperatura por debajo de 30°C o en heladera (2°C-8°C) por hasta 6 semanas. Si se refrigera, mantener alejado del elemento congelador. No congelar.

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

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

No utilice Levemir® después de la fecha de vencimiento declarada en la etiqueta y estuche a continuación de "Vence".

Los medicamentos no deben ser desechados en aguas residuales o residuos domésticos. Pregúntele a su farmacéutico como desechar las medicinas que ya no utiliza. Estas medidas ayudarán a proteger el medioambiente.

**6 Información adicional**

**Que contiene Levemir®**

- **El principio activo** es insulina detemir. Cada mililitro contiene 100 U de insulina detemir. Cada lapicera pre-llenada contiene 300 U de insulina detemir en 3 ml de solución inyectable. Una unidad (U) de insulina detemir corresponde a una unidad internacional (UI) de insulina humana.
- **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**

Levemir® se presenta como una solución clara y transparente en presentaciones de 5 Lapiceras pre-llenadas FlexPen® de 3ml

Falm Valer...  
STF May 2017: 8-9678-90-063-1 + LCA000923  
Versión local: 4.0

DR. CHARELLI  
IF-2018-20732972-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



**MANTENER FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Para información de cómo usar su FlexPen®, vea la otra parte de este prospecto.  
*Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

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

**Disposición N° .....**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N° 51.540.**

**Elaborado por**

Novo Nordisk Production SAS,

45 Avenue D'Orleans

F-28000, Chartres, Francia.

**Importado por:**

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

Tel: 5198-6686

Dirección Técnica: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

Servicio de Atención al Cliente:

Tel: 0800-345-NOVO (6686)

[atencioncli@novonordisk.com](mailto:atencioncli@novonordisk.com)

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

© 2017

Novo Nordisk A/S

*[Faint handwritten signature and stamp]*

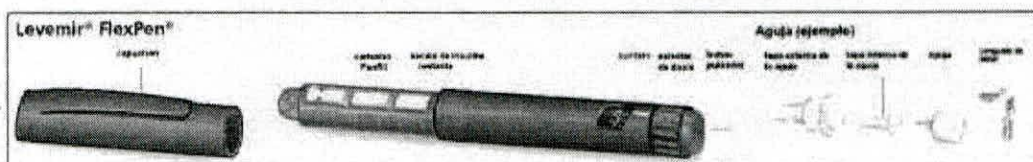
*[Handwritten signature]*  
ALDO A. CHIARELLI  
FARMACÉUTICO  
NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.



### Instrucciones sobre cómo utilizar LEVEMIR®, solución para inyección en lapicera FlexPen®

Por favor, lea cuidadosamente las siguientes instrucciones antes de usar su FlexPen®. Si no sigue cuidadosamente las instrucciones, puede administrarse muy poca o mucha insulina, lo que puede conducir a un nivel de azúcar en sangre demasiado elevado o bajo.

Su FlexPen® es una lapicera prellenada dosificadora. Usted puede seleccionar dosis de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad. FlexPen® está diseñado para ser usado con agujas descartables NovoFine® o NovoTwist® de hasta 8 mm de largo. Como medida de precaución, tenga siempre con Ud. otro sistema de administración de insulina adicional, en caso de que su FlexPen® se pierda o dañe.



#### Mantenimiento de su lapicera

Debe manejar su FlexPen® con cuidado.

Si se cae, daña o golpea, hay riesgo de pérdida de insulina. Esto podría causar una dosificación inexacta, lo que puede producir un nivel de azúcar en sangre demasiado alto o demasiado bajo.

Puede limpiar la parte exterior de su FlexPen® con un hisopo. No debe sumergirlo, lavarlo, ni lubricarlo ya que la lapicera se puede estropear.

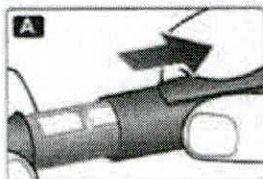
No rellene su FlexPen®.

#### Preparación de su Levemir® FlexPen®

Verifique el nombre y el color de la etiqueta de su lapicera para asegurarse que contiene el tipo correcto de insulina. Esto es especialmente importante si se administra más de un tipo de insulina. Si se administra la insulina incorrecta, su nivel de azúcar en sangre puede ser demasiado alto o demasiado bajo.

#### A

Extraiga el capuchón de la lapicera.

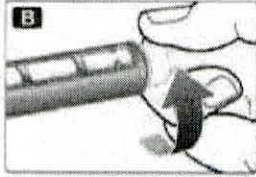


Handwritten signature and a stamp that reads 'DRA. CINARELLI' and 'FARMACIA'.

Stamp: Farm. Valery...  
STF May2017: 8-9678-90-063-1 + LCA000923  
Versión local: 4.0

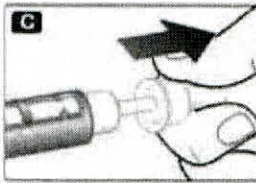
**B**

Quite la lengüeta de papel de una aguja descartable nueva.  
Enrosque firmemente la aguja a su FlexPen®



**C**

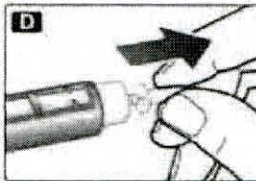
Quite la tapa externa de la aguja y guárdela para más tarde.



**D**

Extraiga la tapa interna de la aguja y deséchela.

Nunca trate de colocar nuevamente la tapa interna de la aguja en la aguja. Puede pincharse usted mismo con la aguja.



Δ Siempre use una aguja nueva con cada inyección. Esto reduce el riesgo de contaminación, infección, pérdida de insulina, bloqueo de agujas y dosis inexactas.

Δ Asegúrese de no doblar o dañar la aguja antes de utilizarla.

**Chequeo del flujo de insulina**

**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**

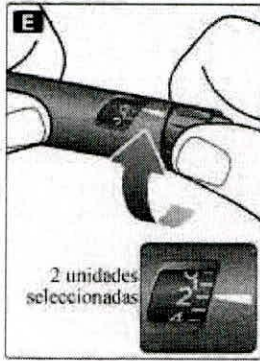
Gire el selector de dosis y marque 2 unidades.

Farmacéutica  
DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
DIRECCIÓN DE REGISTRO Y CONTROL DE CALIDAD  
STF May 2017: 8-9678-90-063-1 + LCA000923  
Versión Jocal: 4.0

AIDU CHIARELLI  
GOBERNADOR  
SECRETARÍA DE SALUD  
GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

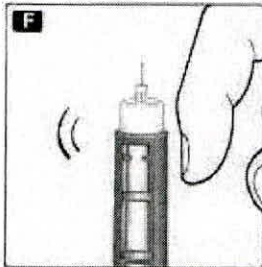
IF-2018-20732972-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



F

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

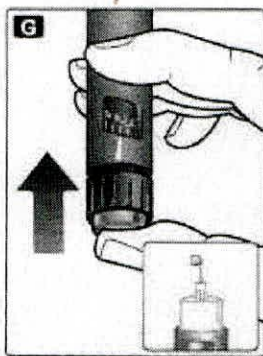


G

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

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 debe utilizar una nueva lapicera.



Farm. Valer...  
NOVONORDISK PH...  
CO DIRECTOR...  
P 2052...

STE May2017: 8-9678-90-063-1 + LCA000923  
Versión local: 4.0

ALDO...  
IF-2018-20732972-APN-DECBR#ANMAT



ORIGINAL

IF-2018-20732972-APN-DECBR#ANMAT



Δ Siempre asegúrese que una gota aparece en la punta de la aguja antes de su inyección. Esto asegura el flujo de insulina. Si la gota no aparece, no se inyectará insulina, a pesar de que el selector se mueva. Esto puede indicar una aguja dañada o bloqueada.

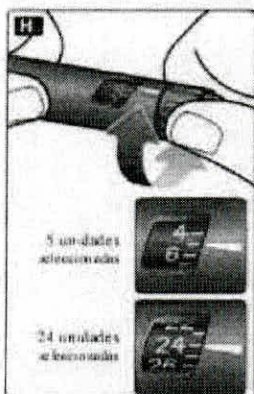
Δ Siempre chequee el flujo antes de la inyección. Si no chequea el flujo, puede administrarse poca o nada de insulina. Esto conduce a un nivel de azúcar en sangre demasiado alto.

### Selección de la dosis

Verifique que el selector de dosis esté en cero

### H

Gire el selector de dosis para seleccionar el número de unidades que necesita inyectarse.



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 alinee 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 una dosis mayor que las unidades restantes en el cartucho.

Δ Siempre utilice el selector de dosis y el puntero para ver cuántas unidades ha seleccionado antes de la inyección de insulina.

Δ No cuente los clics de la lapicera. Si selecciona e inyecta la dosis incorrecta, su nivel de azúcar en sangre puede ser demasiado alto o bajo. No utilice la escala residual, esta solo muestra aproximadamente cuanta insulina queda en su lapicera.

*Valeria Wilberger*  
Firma Valeria Wilberger  
NO. 0 7096184 2018-05-04  
EC 2018-05-04  
MP 2018-05-04

*Valeria Wilberger*  
VALERIA WILBERGER  
Médica Generalista  
Médica Generalista



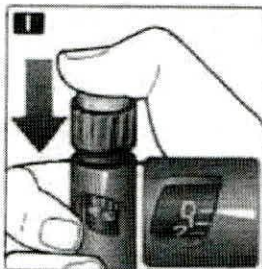
**Modo de Inyección**

**Inserte la aguja bajo la piel. Utilice la técnica de inyección que le indicó su médico o enfermero.**

I

Inyecte la dosis presionando totalmente el botón pulsador hasta que el indicador se posicione en cero y se alinee con el puntero. Tenga la precaución de presionar el botón pulsador sólo mientras se inyecta.

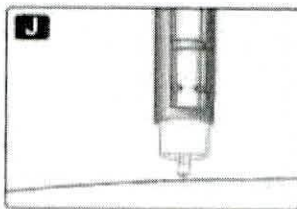
Girando el selector de dosis no se inyectará la insulina.



J

Mantenga el botón pulsador totalmente presionado y permita que la aguja permanezca debajo de la piel por al menos seis segundos. Esto asegurará la total inyección de la dosis. Retire la aguja de la piel y luego deje de presionar el botón pulsador.

Siempre asegúrese que el selector de dosis vuelva a 0 luego de la inyección. Si el selector de dosis se detiene antes de que regrese a 0, no se administrará la dosis completa de insulina, lo que conducirá a un nivel de azúcar en sangre demasiado alto.



K

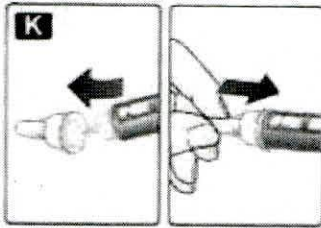
Tape la aguja con el capuchón externo sin tocarla. Cuando la aguja esté cubierta, desenrosque cuidadosamente y extraiga la aguja.

Deseche la aguja con cuidado y coloque nuevamente el capuchón de su lapicera FlexPen®.

Farm. Valeria W. Tharner  
NOVO NORDISK  
C.B. S.A.  
M.P.

STP May2017: 8-9678-90-063-1 + LCA000923  
Versión local: 4.0

ANGELA CHIARELLI  
PROFESIONISTA  
VIA...  
IF-2018-20732972-APN-DECBR#ANMAT



Δ Siempre quite la aguja luego de cada inyección y almacene su FlexPen® sin la aguja colocada. Esto reduce el riesgo de contaminación, infección, pérdida de insulina, bloqueo de agujas y dosis inexactas.

Información importante

- Δ Las personas que cuidan pacientes deben extremar su precaución cuando manipulan agujas usadas – para reducir el riesgo de pinchazos y infección cruzada.
- Δ Deseche cuidadosamente su FlexPen® usada sin la aguja colocada.
- Δ Nunca comparta su lapicera o sus agujas con otra persona. Esto puede producir infección cruzada.
- Δ Nunca comparta su lapicera con otra persona. Su medicamento puede dañar su salud.
- Δ Siempre mantenga su lapicera y agujas alejadas de la vista y alcance de otros, especialmente niños.

*[Handwritten signature]*  
ARM...  
NOV...  
CO... SA  
KAL...

*[Handwritten signature]*  
ALDO CHARELLI  
ANOTARIO  
INSTITUTO NACIONAL DE RECOPILACION



### INSTRUCCIONES DE USO PARA EL PACIENTE

#### No utilice Levemir®

- ▶ Si es alérgico (hipersensible) a la insulina detemir o a cualquiera de los demás ingredientes de Levemir®.
- ▶ Si tiene síntomas de hipoglucemia (nivel bajo de azúcar en sangre).
- ▶ En bombas de infusión de insulina
- ▶ Si el FlexPen® se ha caído, está dañado o aplastado.
- ▶ Si no se ha almacenado correctamente o si se ha congelado.
- ▶ Si la insulina no tiene un aspecto transparente e incoloro.
- ▶ Luego de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y el estuche del FlexPen® luego de "Vence".

#### 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.
- ▶ Las agujas y Levemir® FlexPen® no se deben compartir.

#### Método de administración

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

En cada inyección, cambie el sitio de inyección dentro del área concreta de piel que suele utilizar. Esto puede reducir el riesgo de desarrollar abultamientos o depresiones en la piel. 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.

#### Como manipular Levemir® FlexPen®

Lea y siga cuidadosamente las instrucciones de uso de Levemir® FlexPen®.

*Firma*  
 F. VALENTINA WEBER  
 Farm. Valentina Weber  
 NO. 48.000.000  
 10/01/2017  
 10/01/2017

*Firma*  
 M. G. CHIRELLI  
 MEDICADO  
 10/01/2017

IF-2018-20732972-APN-DECBR#ANMAT



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

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

**Número:** IF-2018-20732972-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 4 de Mayo de 2018

**Referencia:** INF. PACIENTE FLEXPEN 1110-1504-17-1

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.04 12:35:56 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.05.04 12:35:57 -03'00'



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**Levemir® Penfill®**  
**Insulina Detemir 100 U/ml**  
**Solución para inyección en cartucho**

Industria Danesa

Venta Bajo Receta

**Lea con cuidado la totalidad de este prospecto antes de empezar a usar este medicamento.**

- Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene preguntas adicionales por favor consulte a su médico, enfermera o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha indicado a usted personalmente. No lo pase 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, enfermera o farmacéutico.

**En este prospecto:**

1. **Qué es Levemir® y para qué se usa**
2. **Antes del uso de Levemir®**
3. **Cómo se usa Levemir®**
4. **Posibles efectos adversos**
5. **Cómo conservar Levemir®**
6. **Información adicional**

**1. Qué es Levemir® y para qué se usa**

Levemir® es una insulina moderna (análogo de insulina) de acción prolongada (hasta 24 horas). Las insulinas modernas son versiones mejoradas de la insulina humana.

Levemir® se usa en el tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 1 año en adelante.

La diabetes mellitus es una enfermedad donde su cuerpo no produce suficiente insulina para controlar el nivel de azúcar en sangre.

En el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, Levemir® puede ser usado en combinación con productos antidiabéticos orales y/o con antidiabéticos inyectables que no sean insulina. Levemir® también puede ser utilizado con insulinas de rápida acción relacionadas 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 es alérgico (hipersensible) a la insulina detemir, o a cualquiera de los demás ingredientes (vea 6. Información adicional).
- ▶ Si tiene síntomas de hipoglucemia (nivel bajo de azúcar en sangre). (vea 3. Como se usa Levemir®)
- ▶ En bombas de infusión de insulina.
- ▶ Si el cartucho o el dispositivo de administración que contiene al cartucho se ha caído, está dañado o aplastado.
- ▶ Si no ha sido conservado correctamente o si se ha congelado (vea 5. Cómo conservar Levemir®)

Farm. Valeri  
 1000 4020 414  
 CO 2100 5  
 MP 2. 4

3100 CHIARELLI  
 [Signature]



- ▶ **Si la insulina no tiene un aspecto transparente e incoloro.**

#### Antes del uso de Levemir®

- ▶ **Verifique la etiqueta para asegurarse** que es el tipo de insulina correcto.
- ▶ **Siempre verifique** el cartucho, incluyendo el émbolo de goma. No lo utilice si observa algún daño o si hay un espacio entre el pistón de goma y la barra blanca codificada. Devuélvalo a su proveedor. Para más información vea el manual de instrucciones que se adjunta a su sistema de administración
- ▶ **Siempre use una aguja nueva** en cada inyección para prevenir contaminación.
- ▶ **Las agujas y Levemir® Penfill® no se deben compartir.**

#### Tenga especial cuidado con Levemir®

- ▶ **Si tiene problemas** con sus riñones o hígado, o con su glándula adrenal, pituitaria o tiroidea.
- ▶ **Si está ejercitándose** más de lo habitual o si quiere cambiar su dieta, ya que esto puede afectar su nivel de azúcar en sangre.
- ▶ **Si está enfermo:** siga administrándose su insulina y consulte a su médico.
- ▶ **Si viaja al extranjero:** el viaje a diferentes zonas horarias puede afectar sus necesidades de insulina y la hora de las inyecciones. Consulte a su médico si Ud. está planeando un viaje de este tipo.

#### Niños y adolescentes

Levemir® se puede utilizar en adolescentes y niños de 1 año de edad en adelante. La seguridad y eficacia de Levemir® en niños menores de 1 año de edad no ha sido establecido.  
No hay datos disponibles.

#### Uso de otros medicamentos

Algunos 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, enfermera o farmacéutico si está tomando, o si recientemente tomó algún otro medicamento, inclusive aquellos de venta libre. En particular, Ud. debería informar a su médico si Ud. está usando algún medicamento mencionado a continuación, que pueden afectar su nivel de azúcar en sangre.

#### Si Ud. toma alguno de los medicamentos listados a continuación, su nivel de azúcar en sangre puede disminuir (hipoglucemia)

- Otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (usada en el tratamiento de la depresión)
- Beta-bloqueantes (usados en el tratamiento de la presión arterial alta)
- Inhibidores de la enzima convertidores de la angiotensina (IECA) (usados en el tratamiento de ciertas patologías cardíacas o presión arterial alta)
- Salicilatos (usado para el alivio del dolor y el descenso de la fiebre)
- Esteroides anabólicos (tales como testosterona)
- Sulfonamidas (usada en el tratamiento de infecciones)

#### Si Ud. toma alguno de los medicamentos listados a continuación, su nivel de azúcar en sangre puede aumentar (hiperglucemia)



- Anticonceptivos orales (píldora anticonceptiva)
- Tiazidas (usados en el tratamiento de la presión arterial alta o la excesiva retención de líquido)
- Glucocorticoides (tales como "cortisona" usado en el tratamiento de inflamación)
- Hormonas tiroideas (usada en el tratamiento de los desórdenes de la glándula tiroidea)
- Simpaticomiméticos (tales como epinefrina (adrenalina) o salbutamol, terbutalina usada en el tratamiento de asma)
- Hormona de crecimiento (medicina para estimulación del crecimiento esquelético o somático e influencia pronunciada en los procesos metabólicos del cuerpo)
- Danazol (medicina que actúa sobre la ovulación)

Octreotida y lanreotida (usados para el tratamiento de la acromegalia, un trastorno hormonal poco frecuente que se suele dar normalmente en adultos de mediana edad, causado por la glándula pituitaria cuando produce en exceso hormona de crecimiento) puede incrementar o disminuir su nivel de azúcar en sangre.

Beta-bloqueantes (usados para el tratamiento de la presión arterial alta) pueden disminuir o suprimir totalmente los primeros signos de reconocimiento de hipoglucemia.

Tiazolidinedionas (clase de medicamentos antidiabéticos orales usados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2)

Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga data y enfermedad cardíaca o infarto previo y que son tratados con Tiazolidinedionas en combinación con insulina pueden desarrollar falla cardíaca. Informe a su médico tan pronto como sea posible si experimenta signos de falla cardíaca tales como falta de aliento inusual o aumento rápido de peso o hinchazón localizada (edema).

**Uso de Levemir® y bebidas alcohólicas**

- ▶ Si bebe alcohol, sus necesidades de insulina pueden cambiar, ya que su nivel de azúcar en sangre puede incrementarse o caer. Se recomienda un monitoreo cuidadoso.

**Embarazo y lactancia**

Consulte con su doctor o farmacéutico antes de consumir cualquier medicina.

- ▶ **Si Ud. está embarazada, o planea un embarazo**, por favor, consulte a su médico cuando utiliza esta medicación. Su dosis de insulina puede necesitar ser cambiada durante el embarazo particularmente antes del parto. Un cuidadoso control de su diabetes y prevención de hipoglucemias es importante para la salud de su bebé.
- ▶ Si está en período de lactancia, consulte a su médico ya que podría necesitar un ajuste en su dosis de insulina.

**Conducción o uso de máquinas**

Si su azúcar en sangre es bajo o alto, su concentración y capacidad de reacción puede estar afectada, y por lo tanto también su habilidad para manejar u operar una máquina. Tenga en cuenta que puede poner en peligro a otros o a Ud. mismo.

Debe consultar a su médico sobre la conveniencia de conducir u operar maquinas si:

- ▶ Si Ud. tiene hipoglucemias frecuentes.
- ▶ Si Ud. encuentra difícil reconocer signos de hipoglucemia

Dr. Valer  
NOVO NORDISK  
STF May 2017: 8-0990-90-009-1 + LCA000923  
Versión local: 4.0

IF-2018-20732846-APN-DECBR#ANMAT





### 3. Como se usa Levemir®

#### Dosis

Converse sobre sus necesidades de insulina con su médico o enfermera. No cambie su insulina a menos que su médico se lo indique. Asegúrese de tener el Levemir® Penfill® que su médico y enfermera le han indicado y úselo siguiendo sus instrucciones cuidadosamente.

Es posible que su médico deba realizarle un ajuste de la dosis si:

- Su médico le cambia de un tipo o marca de insulina a otro, o
- Su médico le ha añadido otro medicamento para el tratamiento de la diabetes, además de su tratamiento de Levemir®.

#### Uso en niños y adolescentes

Levemir® se puede utilizar en adolescentes y niños a partir de 1 año. No hay experiencia en el uso de Levemir® en niños menores de 1 año.

#### Uso en poblaciones especiales

Si Ud. tiene disminuida la función del riñón o hígado, o si Ud. tiene más de 65 años de edad, necesita chequear su nivel de azúcar en sangre más regularmente y conversar con su médico sobre cambios en la dosis de insulina.

#### Frecuencia de administración

Cuando Levemir® se usa en combinación con productos antidiabéticos orales o como tratamiento añadido a otros antidiabéticos orales, Levemir® debe administrarse una vez al día. Cuando Levemir® se usa como parte de un régimen de insulina basal-bolo, Levemir® debe administrarse una o dos veces al día dependiendo de las necesidades del paciente. La dosis de Levemir® debe ser ajustada individualmente. La inyección puede ser administrada en cualquier momento durante el día, pero a la misma hora cada día. Para pacientes que requieran dosis dos veces al día para obtener un óptimo control de la glucosa en sangre, la dosis de la tarde puede ser administrada en la tarde o la noche.

#### Método de administración

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

Con cada inyección cambie los sitios de inyección dentro de un área particular. Esto puede reducir el riesgo de desarrollar inflamaciones o depresiones de la piel (vea 4. 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.

#### Como inyectar insulina

- **Inyecte la insulina** bajo la piel. Use la técnica de inyección indicada por su médico o enfermera y como se describe en el manual de instrucciones que acompaña a su sistema de administración.
- **Mantenga la aguja bajo la piel** por al menos 6 segundos. Mantenga el botón pulsador totalmente presionado hasta que la aguja haya sido retirada. Esto asegurará la correcta administración y limita el posible flujo de sangre dentro de la aguja o el cartucho de insulina.
- **Luego de cada inyección** asegúrese de remover y desechar la aguja y almacene Levemir® Penfill® sin la aguja colocada. De lo contrario el líquido puede gotear y causar una dosis inadecuada.

IF-2018-20732846-APN-DECBR#ANMAT



### No rellene el cartucho

Levemir® Penfill® está diseñado para ser usado con los sistemas de administración de Novo Nordisk y agujas NovoFine® o NovoTwist®.

Si Ud. se trata con Levemir® Penfill® y otra insulina en cartuchos Penfill®, Ud. debe usar dos sistemas de administración, uno para cada tipo de insulina.

Como medida de precaución, siempre lleve consigo un sistema de administración de repuesto en caso de que su Penfill® se pierda o dañe.

### Si Ud. se administra más insulina de la que debiera

Si Ud. se administra demasiada insulina, su nivel de azúcar en sangre estará muy bajo (esto se denomina hipoglucemia). Esto sucede también:

- Si Ud. come muy poco o saltea una comida
- Si Ud. se ejercita más de lo usual.

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, sentirse enfermo, 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 alto contenido de azúcar y luego mídase el azúcar en sangre. Si su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo coma tabletas de glucosa o una comida azucarada (caramelos, bizcochos, jugo de frutas), luego descanse.

Siempre lleve consigo tabletas de glucosa, caramelos, bizcochos o jugos de frutas en caso de que lo necesite.

Cuando los síntomas de hipoglucemia han desaparecido o cuando su nivel de azúcar en sangre se estabilizó, continúe el tratamiento con insulina.

Avise a sus familiares, amigos y colegas que Ud. tiene diabetes y qué consecuencias puede tener, incluyendo el riesgo de desmayo (perder la conciencia) debido a la hipoglucemia.

Avise a sus familiares, amigos y colegas que si Ud. se desmaya deben girarlo de costado y procurar ayuda médica. No deben darle comidas o bebidas ya que podría ahogarse.

Puede recuperarse más rápidamente de la inconsciencia con una inyección de hormona glucagón administrada por alguien que conozca cómo se usa. Si se le ha administrado glucagón Ud. necesita glucosa o alguna comida azucarada tan pronto como recobre la conciencia. Si Ud. no responde al tratamiento con glucagón deberá ser tratado en un hospital. Contacte a su médico o a un servicio de emergencias luego de la inyección de glucagón; Ud. necesita encontrar la razón de su hipoglucemia para evitar sufrir más hipoglucemias.

- ▶ Si una hipoglucemia severa prolongada no se trata, puede causar daño cerebral (temporal o permanente) e incluso la muerte.
- ▶ Si Ud. tiene una hipoglucemia que le provoca un desmayo, o demasiadas hipoglucemias, consulte a su médico. La cantidad u horarios de las dosis pueden requerir ser ajustadas.

### Si Ud. olvida administrarse su insulina

Si olvida administrarse su insulina, su nivel de azúcar en sangre puede ser demasiado alta (esto se llama hiperglucemia). Esto puede pasar también:

- Si Ud. repetidamente se administró menos insulina de la que necesita
- Si Ud. tiene una infección o fiebre
- Si come más de lo habitual



- Si se ejercita menos de lo habitual

Los signos de advertencia aparecen gradualmente. Ellos incluyen: incremento de la frecuencia urinaria, sensación de sed, pérdida del apetito, náuseas y vómitos, somnolencia o cansancio; rubor, sequedad en la piel; sequedad bucal y aliento con olor frutado (acetona).

Esto puede ser signo de una muy seria condición llamada cetoacidosis diabética (acumulación de ácido en la sangre debido a que el cuerpo metaboliza grasa en lugar de azúcar). Si Ud. no trata esto, esto podría conducir a un coma diabético y eventualmente a la muerte.

Si tiene alguna de las señales mencionadas arriba, mida su nivel de azúcar en sangre; si puede mida el nivel de cetonas en su orina; luego busque consejo médico inmediatamente.

#### Si deja de administrarse insulina

Esto podría conducir a hiperglucemia severa (muy alto nivel de azúcar en sangre) y cetoacidosis. No interrumpa su administración de insulina sin hablar con su médico, quien le dirá qué necesidades deberá cubrir.

Si Ud. tiene preguntas adicionales sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Levemir® puede causar efectos adversos, aunque otras personas no los tengan.

Los efectos adversos pueden ocurrir con cierta frecuencia, los cuales se definen con sigue:

- Muy comunes: afectan a más de 1 en 10 pacientes.
- Común: afectan de 1 a 10 pacientes en 100
- Poco comunes: afectan de 1 a 10 pacientes en 1.000
- Raro: afectan de 1 a 10 pacientes en 10.000
- Muy raros: afectan a menos que 1 pacientes en 10.000
- No conocido: frecuencia que no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

#### Efectos adversos muy comunes

**Bajo nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia)** ver en "Si Ud. se administra más insulina que la que debe, en 3. Como se usa Levemir®"

#### Efectos adversos comunes

**Reacciones en el sitio de inyección** (dolor, enrojecimiento, urticaria, hematomas, inflamación, hinchazón y picazón) Estos usualmente desaparecen al cabo de unas pocas semanas de administrarse la insulina. Si no desaparecen, concorra a su médico. Si tiene reacciones serias o continuas, Ud. puede requerir interrumpir el uso de Levemir® y usar otra insulina.

#### Efectos adversos poco comunes

**Signos de alergia.** Pueden ocurrir urticaria y sarpullido.

**Busque ayuda médica inmediatamente:**

- ▶ Si aparecen los signos de alergia arriba mencionados
- ▶ Si repentinamente se siente mal, y comienza a sudar, sintiéndose enfermo (vomitando), tiene dificultades para respirar, tiene las pulsaciones cardíacas



rápidas, y se siente mareado.

**Problemas de visión.** Inicialmente, cuando comience su tratamiento con insulina, su visión puede verse afectada, pero esta condición es usualmente temporaria.

**Alteraciones en el sitio de 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 sitios de inyección dentro de la misma región reduce el riesgo de desarrollar 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. Estas 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.

**Retinopatía diabética** (enfermedad asociada a la diabetes la cual puede conducir a pérdida de visión) Si Ud. tiene retinopatía diabética y su nivel de azúcar en sangre mejora muy rápido, la retinopatía puede empeorar. Consulte a su médico sobre esto.

#### Efectos adversos raros

**Neuropatía dolorosa** (dolor debido a daño en los nervios). Si su nivel de azúcar en sangre mejora muy rápido Ud. puede sufrir dolor relacionado con sus nervios, esto es llamado neuropatía dolorosa aguda y es usualmente transitoria.

#### Efectos adversos muy raros

**Reacción alérgica seria** a Levemir® o a uno de sus ingredientes (llamada Reacción alérgica sistémica). Vea también la advertencia en 2. Antes del uso de Levemir® 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.

#### 5 **Cómo conservar Levemir®**

No utilice Levemir® después de la fecha de vencimiento declarada en la etiqueta y estuche a continuación de "Vence".

**Levemir® Penfill® que no esté en uso** debe almacenarse en heladera a 2°C - 8°C, alejado del elemento congelador. No congelar.

**Levemir® Penfill® que esté en uso** o es llevado como repuesto no se debe mantener en heladera. Puede llevarlo consigo y mantenerlo a temperatura ambiente (a no más de 30°C) por hasta 6 semanas.

Para protegerlo de la luz, siempre mantenga el cartucho dentro de su envase de venta cuando no lo esté usando.

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

Los medicamentos no deben ser desechados en aguas residuales o residuos domésticos. Pregúntele a su farmacéutico como desechar los medicamentos que ya no requiere. Esto ayudará a proteger el medioambiente.

#### 6 **Información adicional**

##### **Que contiene Levemir®**

– El principio activo es insulina detemir. Cada ml contiene 100 U de insulina

IF-2018-20732846-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



detemir.

Cada cartucho contiene 300 U de insulina detemir en 3 ml de solución para inyección. Una Unidad (U) de insulina detemir corresponde a una Unidad Internacional (UI) de insulina humana.

- **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**

Levemir® se presenta como una solución clara y transparente en presentaciones de 5 cartuchos Penfill® de 3ml

**MANTENER FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

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

**Disposición N° .....**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N° 51.540.**

**Elaborado por**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé, DK-2880, Bagsvaerd, Dinamarca

**Importado por:**

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

Tel: 5198-6686

Dirección Técnica: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

Servicio de Atención al Cliente:

Tel: 0800-345-NOVO (6686)

[atencioncli@novonordisk.com](mailto:atencioncli@novonordisk.com)

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

© 2018

Novo Nordisk A/S

*Firma: Aldo A. Chiarelli*  
*27/05/2017 10:00:00*  
*27/05/2017 10:00:00*  
*27/05/2017 10:00:00*

*[Firma manuscrita]*  
*[Sello]*

IF-2018-20732846-APN-DECBR#ANMAT



## Levemir® solución para inyección en cartucho. Penfill®. INSTRUCCIONES DE USO PARA EL PACIENTE

### No utilice Levemir®

- ▶ Si es alérgico (hipersensible) a la insulina detemir o a cualquiera de los demás ingredientes de Levemir®.
- ▶ Si tiene síntomas de hipoglucemia (nivel bajo de azúcar en sangre).
- ▶ En bombas de infusión de insulina
- ▶ Si el cartucho o el dispositivo conteniendo el cartucho se ha caído, está dañado o aplastado.
- ▶ Si no se ha almacenado correctamente o si se ha congelado.
- ▶ Si la insulina no tiene un aspecto transparente e incoloro.
- ▶ Luego de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y el estuche del cartucho luego de "Vence".

### Antes del uso de Levemir®

- ▶ **Verifique la etiqueta para asegurarse** de que es el tipo de insulina correcto.
- ▶ **Siempre verifique** el cartucho, incluyendo el émbolo de goma. No lo utilice si observa algún daño o si hay un espacio entre el pistón de goma y la barra blanca codificada. Devuélvalo a su proveedor. Para más información vea el manual de instrucciones que se adjunta a su sistema de administración.
- ▶ **Use siempre una aguja nueva** para cada inyección, para prevenir contaminación.
- ▶ **Las agujas y Levemir® Penfill® no se deben compartir.**

### Método de administración

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

En cada inyección, cambie el sitio de inyección dentro del área concreta de piel que suele utilizar. Esto puede reducir el riesgo de desarrollar abultamientos o depresiones en la piel. 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.

### Como inyectar insulina

- **Inyecte la insulina** bajo la piel. Use la técnica de inyección indicada por su médico o enfermera y como se describe en el manual de instrucciones que acompaña a su sistema de administración.
- **Mantenga la aguja bajo la piel** por al menos 6 segundos. Mantenga el botón pulsador totalmente presionado hasta que la aguja haya sido retirada. Esto asegurará la correcta administración y limita el posible flujo de sangre dentro de la aguja o el cartucho de insulina.
- **Antes Luego de cada inyección** asegúrese de remover y desechar la aguja y almacene Levemir® Penfill® sin la aguja colocada. De lo contrario el líquido puede gotear y causar una dosis inadecuada.

No rellene el cartucho

F. [illegible]  
 C. [illegible]  
 M. [illegible]

S. [illegible]  
 D. [illegible]

IF-2018-20732846-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



Levemir® Penfill® está diseñado para ser usado con los sistemas de administración de Novo Nordisk y agujas NovoFine® o NovoTwist®.  
Si Ud. se trata con Levemir® Penfill® y otra insulina en cartuchos Penfill®, Ud. debe usar dos sistemas de administración, uno para cada tipo de insulina.  
Como medida de precaución, siempre lleve consigo un sistema de administración de repuesto en caso de que su Penfill® se pierda o dañe.

Faint handwritten text and a signature, possibly including the word "Firma".

Handwritten signature and a stamp that reads "AID... PODERADO...".



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

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

**Número:** IF-2018-20732846-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 4 de Mayo de 2018

**Referencia:** INF. PACIENTE PENFILL 1110-1504-17-1

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.05.04 12:35:45 -03'00'

Patricia Ines Aprea  
Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.05.04 12:35:48 -03'00'