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

DISPOSICIÓN Nº 1240

BUENOS AIRES, 01 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022980-11-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. representante en Argentina de NOVO NORDISK A/S, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LEVEMIR FLEXPEN / INSULINA DETEMIR, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ml, aprobada por Certificado Nº 51.540.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 212 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LEVEMIR FLEXPEN / INSULINA DETEMIR, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ml, aprobada por Certificado Nº 51.540 y Disposición Nº 4077/04, propiedad de la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. representante en Argentina de NOVO NORDISK A/S, cuyos textos constan de fojas 90 a 161.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4077/04 los prospectos autorizados por las fojas 90 a 113, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

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

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 51.540 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-022980-11-6

DISPOSICIÓN Nº 1240

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...1240..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 51.540 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. representante en Argentina de NOVO NORDISK A/S, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LEVEMIR FLEXPEN / INSULINA DETEMIR,

Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4077/04.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-005630-04-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 3056/10.-	Prospectos de fs. 90 a 161, corresponde desglosar de fs. 90 a 113.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. representante en Argentina de NOVO NORDISK A/S, Titular del Certificado de Autorización

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

01 MAR 2012

Nº 51.540 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ....., del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-022980-11-6

DISPOSICIÓN Nº 1240

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

novo nordisk®

Levemir® FlexPen®

Insulina Detemir

Solución Inyectable

Venta bajo receta

Industria Francesa
Composición cuali y cuantitativa
1 ml de solución contiene 100 U de insulina detemir (equivalente a 14,2 mg)
1 lapicera prellenada contiene 3 ml equivalente a 300 U.
Excipientes: Glicerol, fenol, metacresol, acetato de zinc, fosfato disódico hidratado, cloruro de sodio, ácido clorhídrico (para ajuste del pH), hidróxido de sodio (para ajustar el pH) y agua para inyectables.

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

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

Indicación Terapéutica
Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 2 años en adelante.

Propiedades Farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas
Mecanismo de acción
La insulina Detemir es un análogo de insulina soluble de acción prolongada con una duración de efecto prolongada que se utiliza como insulina basal.
El perfil de acción de Levemir® es significativamente menos variable en comparación con la insulina NPH (protamina neutra Hagedorn) y la insulina glargina.
La acción prolongada de Levemir® está mediada por la fuerte auto asociación de las moléculas de insulina detemir en el lugar de inyección y la unión a los puentes de albúmina a través de la cadena de ácidos grasos. La insulina detemir se distribuye más lentamente a los tejidos periféricos que la insulina NPH.
La duración de acción es de hasta 24 horas dependiendo de la dosis, lo que permite una o dos dosis diarias. Si se administran dos dosis diarias, la estabilización se produce después de la administración de 2-3 dosis. Para las dosis en el intervalo de 0,2 a 0,4 U /kg, Levemir® ejerce más de un 50% de su máximo efecto dentro de las 3-4 horas y hasta aproximadamente 14 horas después de la administración de la dosis.

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

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

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

La baja variabilidad de la glucosa plasmática en ayunas se demostró día a día durante el tratamiento con Levemir® en comparación con NPH en ensayos clínicos de largo plazo.
Estudios en pacientes con diabetes tipo 2, tratados con insulina basal en combinación con medicamentos antidiabéticos orales, demostraron que el control glucémico (HbA1c) con Levemir® es comparable a la insulina NPH y la insulina glargina y se asocia con un menor aumento de peso, ver Tabla 1.

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

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

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

Se realizó un estudios clínico abierto randomizado en pacientes con diabetes tipo 2 que no llegaban al objetivo de HbA1c con antidiabéticos orales. El estudio comenzó con un período de run-in de 12 semanas con liraglutida + metformina, donde el 61 % de los pacientes alcanzaron un nivel de HbA1c < 7%. El 39 % de los pacientes que no alcanzó el objetivo fueron randomizados para recibir el agregado de Levemir 1 vez al día o para continuar con la terapia de Liraglutida + metformina por 52 semanas. El agregado de Levemir generó una reducción de HbA1c de 7.6% a 7.1 % luego de 52 semanas. No hubo episodios hipoglucémicos mayores (un episodio hipoglucémico mayor se define como un episodio donde el paciente no puede tratarse a si mismo con glucagon o cuando se necesita administración i.v. de glucosa)

En estudios de tratamiento de largo plazo (≥ a 6 meses) en pacientes con diabetes tipo 1, la glucosa plasmática en ayunas mejoró con Levemir® en comparación con insulina NPH, cuando se administra como terapia basal-bolo, en particular en niños y adolescentes de 6-17 años. El control glucémico (HbA1c) con Levemir® es comparable a la insulina NPH, con un menor riesgo de hipoglucemia nocturna y sin aumento de peso asociado.

En ensayos clínicos utilizando un régimen de dosificación de insulina bolo/basal, la frecuencia general de hipoglucemias fue similar con Levemir® e insulina NPH. Los análisis de hipoglucemia nocturna en pacientes diabéticos tipo 1 mostraron un riesgo significativamente menor de hipoglucemia nocturna leve (capacidad de auto-tratamiento y confirmado mediante el valor de glucosa en sangre capilar inferior a 2.8 mmol/l o 3.1 mmol/l si se expresa como glucosa en plasma) al comparar con insulina NPH, mientras que no se observaron diferencias en diabéticos tipo 2. Además, el riesgo total de hipoglucemias nocturnas en niños y adolescentes de entre 6 y 17 años con diabetes tipo 1, fue significativamente inferior con Levemir® al comparar con insulina NPH.

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

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

novo nordisk®

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

Población pediátrica:
La seguridad y eficacia de Levemir ha sido estudiada por hasta 12 meses, en 2 estudios clínicos randomizados en niños y adolescentes (n=694). Uno de los estudios incluyó un total de 82 niños de entre 2 y 5 años. Ambos estudios demostraron un control glucémico (HbA1c) con Levemir comparable al obtenido con insulina NPH cuando se administró como terapia basal-bolo (usando un margen de no-inferioridad de 0.4 %). Adicionalmente se observó un menor aumento de peso (escala SD, peso corregido por género y edad) con Levemir, en comparación con insulina NPH.

El estudio incluyendo a niños mayores de 2 años se extendió por 12 meses adicionales (24 meses de tratamiento) 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 Levemir.

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

La variación intra-paciente en la absorción es menor con Levemir® que con otros preparados de insulina basal.
La biodisponibilidad absoluta de insulina detemir administrada por vía subcutánea es de aproximadamente un 60%.

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.

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

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

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 se han observado interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas entre Liraglutida y Levemir cuando se administró una dosis de Levemir de 0.5 U/kg y Liraglutida 1.8 mg en estado estacionario en pacientes con diabetes tipo 2.

Poblaciones especiales

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

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

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

Población pediátrica:
Las propiedades farmacocinéticas de Levemir® se investigaron en niños (6-12 años) y adolescentes (13-17 años) y adultos, en comparación con adultos con diabetes tipo 1.
No hubo diferencias clínicamente relevantes en las propiedades farmacocinéticas.

Datos preclínicos de seguridad
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 y desarrollo.
Los datos de afinidad a los receptores y los ensayos de mutagenicidad in-vitro no revelaron evidencia de un potencial aumento en la mutagenicidad comparado con la insulina humana.

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 permite una valoración más intensiva de los niveles de glucosa en la sangre final para terapia basal - bolo.
Levemir® proporciona un mejor control glucémico, medido por la glucosa plasmática en ayunas en comparación con el tratamiento con insulina NPH.

Dosificación
La potencia de los análogos de insulina, incluyendo insulina detemir, se expresa en Unidades (U), mientras que la potencia de las insulinas humanas se expresa en

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

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

94

novo nordisk®

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

Levemir puede ser utilizada sola como insulina basal o en combinación con insulina en bolo. También puede ser usada en combinación con antidiabéticos orales o como terapia agragada al tratamiento con Liraglutida.

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

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

Valor medio de los auto-controles de la glucemia antes del desayuno (SMPG)	**Ajuste de Dosis de Levemir®**
>10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8 U
9.1-10.0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6 U
8,1- 9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4 U
7,1- 8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2 U
6.1-7.0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2 U
4.1-6.0 mmol/l	No cambia (objetivo)
Si hay una medición SMPG	
3,1- 4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2 U
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	- 4 U

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

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

Uso en pediatría
La eficacia y seguridad de Levemir® se ha demostrado en niños y adolescentes de 2 años en adelante en estudios de hasta 12 meses de duración.

Tal como ocurre con todas las insulinas, en niños y adolescentes es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina detemir.

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

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

Levemir no ha sido estudiado en niños menores de 2 años.

Transferencia desde otros productos de insulinas
La transferencia de Levemir® desde productos de insulina de acción intermedia o prolongada puede requerir el ajuste de la dosis y los tiempos de administración.
Como con todas las insulinas, se recomienda un monitoreo estricto durante la transferencia y en las subsiguientes semanas iniciales.
El tratamiento concomitante con antidiabéticos orales, puede requerir ajustes (dosis y/o tiempos de administración de los productos antidiabéticos orales o actuales insulinas de acción rápida).

Forma de administración
Levemir® **únicamente debe administrarse por vía subcutánea**. Levemir® no se debe administrar por vía intravenosa, ya que puede provocar una hipoglucemia grave. También debe evitarse la administración intramuscular.
Levemir® no debe utilizarse en bombas de infusión de insulina.

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

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

Hiperglucemia
La dosificación inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabetes tipo 1, puede ocasionar hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Los primeros síntomas de hiperglucemia generalmente aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia urinaria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En diabetes tipo 1, los acontecimientos hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis diabética la cual es potencialmente letal.

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

Dr. ALDO [illegible]
NOVO NORDISK PHARMA ARG
Director Técnico

ORIGINAL

novo nordisk®

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

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con los requerimientos de insulina.
Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensiva, pueden experimentar un cambio en sus síntomas usuales de aviso de hipoglucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración.

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

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

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

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

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

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

97

novo nordisk®

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:
Productos antidiabéticos orales, inhibidores de la monoamino oxidasa, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:
Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.
Octreotida y lanreotida pueden tanto aumentar como reducir los requerimientos de insulina.
El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo:
La experiencia clínica con insulina detemir durante el embarazo es limitada
Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina detemir y la insulina humana en cuanto a embriotoxicidad y teratogenicidad.
En general, se recomienda un control glucémico intensivo y monitorización de pacientes diabéticas durante el embarazo y cuando se planea el mismo.
Los requerimientos de insulina generalmente disminuyen durante el primer trimestre del embarazo y aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, normalmente los requerimientos insulínicos vuelven rápidamente a los valores previos al embarazo.

Lactancia:
No hay experiencia clínica con Levemir durante la lactancia. Debe tenerse precaución al prescribir Levemir a una mujer en período de lactancia. Las mujeres en período de lactancia pueden requerir ajustes de la dosis de insulina y la dieta.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (por ej. conducir automóviles o manejar maquinaria).
Debe advertirse a los pacientes que extremen sus precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia reducida o nula, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia.
Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

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

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

98

novo nordisk®

Efectos adversos

a) Resumen del perfil de seguridad

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

La 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 grave, 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 lugar de inyección. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección son menores y de naturaleza transitoria, es decir que suelen desaparecer al continuar el tratamiento normalmente en unos pocos días o en pocas semanas.

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 un trastorno denominado "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 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 (≥1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10); poco frecuente (≥1/1.000 a ≤1/100); rara (≥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)

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

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

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 "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)

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 riego 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 grave puede llevar a la inconsciencia y/o convulsiones y puede dar como resultado una insuficiencia 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, nauseas 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 puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones.

d) Población pediátrica:

Basado en estudios post-marketing y en estudios clínicos, la frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas observadas en la población pediátrica no indican diferencias a la experiencia obtenida en la población general.

e) Otras poblaciones especiales:

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

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

Basado en estudios post-marketing y en estudios clínicos, la frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas observadas en pacientes ancianos y en pacientes con falla renal o hepática no indican diferencias a la experiencia obtenida en la población general.

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

• Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con administración oral de glucosa o productos azucarados. Por consiguiente se recomienda que los pacientes diabéticos lleven siempre productos azucarados.

• Los episodios hipoglucémicos graves con pérdida de consciencia pueden tratarse con inyección intramuscular o subcutánea de glucagon (0,5 a 1 mg) administrada por una persona entrenada, o bien glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional de la salud glucagon en 10-15 minutos. Se recomienda la administración de carbohidratos orales al paciente una vez recuperada la consciencia, a fin de prevenir una recaída.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777

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

Conservación
Conservar en heladera (2 °C - 8 °C). Mantener alejado de los elementos de refrigeración. No congelar.
Mantenga la tapa colocada con el fin de protegerlo de la luz.
Levemir® debe protegerse del calor excesivo y la luz.
Después del primer uso o si se lleva como repuesto: No refrigerar. Conservar por debajo de 30°C. En uso es estable durante 6 semanas.

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

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones
Las agujas y Levemir® FlexPen® no deben ser compartidos. El cartucho no debe rellenarse.
Levemir® no debe utilizarse si la solución no aparece clara e incolora.
Levemir® que se haya congelado no debe utilizarse.
El paciente debe ser instruido de desechar la aguja luego de cada inyección.

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

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

novo nordisk®

Instrucciones para el paciente sobre el uso de Levemir® FlexPen®
No utilice Levemir®

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

Antes de usar Levemir®

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

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

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

Levemir Solución para inyección en Lapiceras prellenadas FlexPen®
Instrucciones para el uso de Levemir® FlexPen®

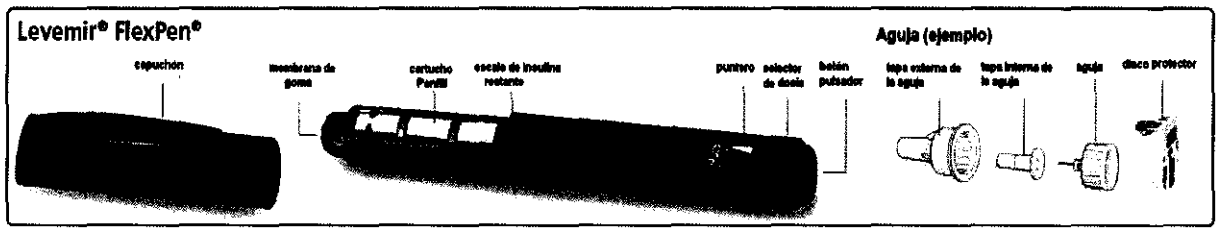
Por favor, lea cuidadosamente las siguientes instrucciones antes de usar su Levemir® FlexPen®

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

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

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

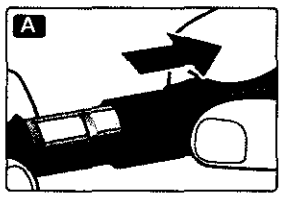
novo nordisk®



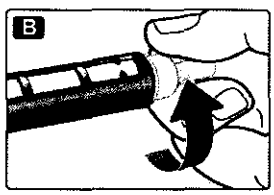
Preparación de Levemir® FlexPen®

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

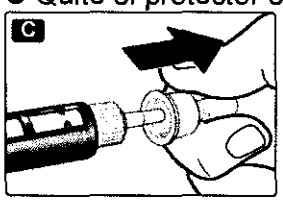
A Extraiga el capuchón de la lapicera.



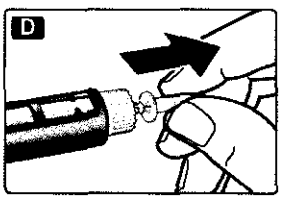
B Quite el disco protector de una aguja nueva.
Enrosque firmemente la aguja al Levemir® FlexPen®



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



D Extraiga el protector interno de la aguja y deséchelo.



Δ *Siempre use una nueva aguja con cada inyección, para prevenir contaminación.*
Δ *Asegúrese de no doblar o dañar la aguja antes de utilizarla.*

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

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

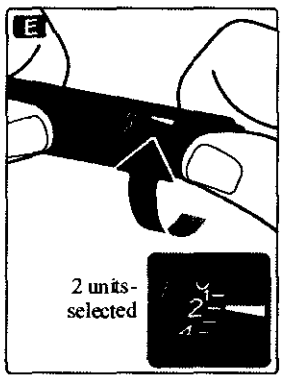
ORIGINAL

novo nordisk®

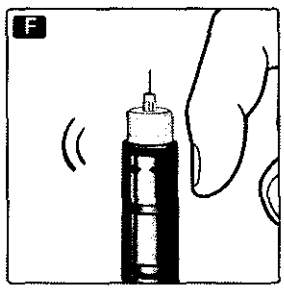
Δ *Para reducir el riesgo de pinchazos inesperados, nunca vuelva a colocar el protector interno de la aguja cuando la retire.*

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

E Gire el selector de dosis y marque 2 unidades.



F Coloque el Levemir® 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.



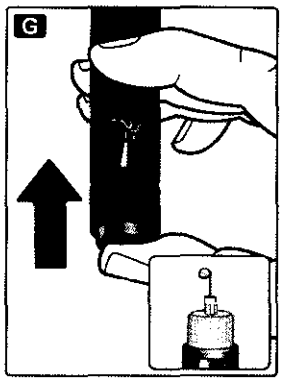
G Manteniendo la aguja hacia arriba presione totalmente el botón pulsador. El selector de dosis retorna a cero.

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 no debe ser utilizada. Utilice una nueva lapicera.

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

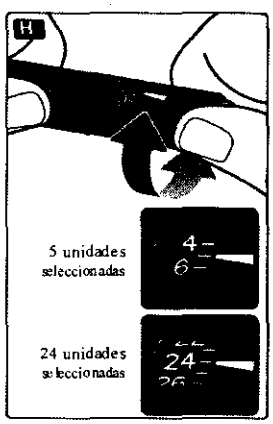
Dr. ALDO A. [illegible]
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

novo nordisk®



Selección de la dosis
Verifique que el selector de dosis esté en cero

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



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

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

Δ *No utilice la escala residual para medir la dosis de insulina.*

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

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

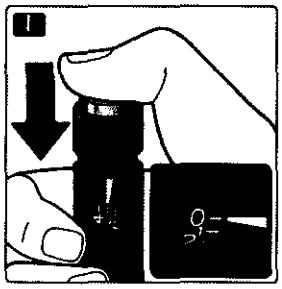
Girando el selector de dosis no se inyectará la insulina.

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

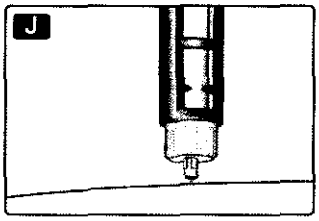
Dr. ALDO [illegible]
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Director Técnico

105

novo nordisk®

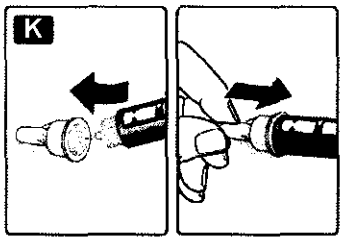


J Mantenga el botón pulsador totalmente presionado luego de la inyección, hasta que la aguja haya sido retirada de la piel.
La aguja debe permanecer debajo de la piel por al menos seis segundos, esto asegurará la total inyección de la dosis.



K Coloque nuevamente la tapa externa de la aguja sin colocar la tapa interna.
Cuando la aguja esté cubierta, desenrosque cuidadosamente y extraiga la aguja.

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



Δ *Siempre quite la aguja luego de cada inyección y almacene su FlexPen® sin la aguja colocada. De lo contrario, el líquido puede perderse y causar dosificaciones incorrectas.*
Δ *Las personas que cuidan pacientes deben extremar su precaución cuando manipulan agujas usadas de forma de evitar pinchazos involuntarios.*
Δ *Deseche los Levemir® FlexPen® sin la aguja.*
Δ *No comparta su Levemir® FlexPen® con otra persona.*

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

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

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

106

novo nordisk®

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

No rellene su Levemir® FlexPen®.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Disposición N° .....
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 51.540.

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

Elaborado por
Novo Nordisk Production SAS,
45 Avenue D´Orleans
28002, Chartres Francia

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

◊

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

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

107

novo nordisk®

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea con cuidado la totalidad de este prospecto antes de empezar a usar este medicamento. Mantenga este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
Si tiene preguntas adicionales por favor consulte a su médico.
Este medicamento se le ha indicado a usted personalmente y no lo debe pasar a otras personas. Puede hacerles mal aunque los síntomas sean iguales a los suyos.
Si alguno de los efectos adversos se vuelve serio, o si nota algún efecto adverso que no está en este prospecto, por favor infórmelo a su medico.

---

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

Levemir® es un análogo de insulina humana para el tratamiento de la diabetes.
Se presenta en lapiceras pre-llenadas de 3 ml, llamadas FlexPen® – vea las instrucciones detalladas al reverso.
Levemir® es un análogo de insulina de acción prolongada que baja su nivel de azúcar en sangre. El efecto durará hasta 24 horas dependiendo de la dosis.
Levemir® se utiliza para el tratamiento de la diabetes melitus en adultos, adolescentes y niños de 6 años en adelante. La diabetes melitus es una enfermedad donde su cuerpo no produce la cantidad de insulina necesaria para controlar su nivel de azúcar. Se puede utilizar en combinación con antidiabéticos orales o con insulinas de acción rápida o corta administradas en relación con las comidas.
Comparado con otras insulinas, la terapia con Levemir® está asociada con una menor ganancia de peso.

---

2. *Antes del uso de Levemir®*

No se debe usar Levemir®
- **Si tiene síntomas de hipoglucemia** (nivel bajo de azúcar en sangre). Vea más información sobre hipoglucemias en *4 Qué hacer en una emergencia.*
- **Si es alérgico (hipersensible)** a la insulina detemir, metacresol o a cualquiera de los demás ingredientes (vea el estuche). Preste atención a los signos de alergia en *5° Posibles efectos adversos.*
- **En bombas de infusión de insulina**
- **Si el FlexPen® está goteando, dañado o aplastado,** hay riesgo de pérdidas de la insulina
- **Si no se ha almacenado correctamente** o si se ha congelado (vea 6. *Cómo almacenar Levemir®)*
- **Si la insulina no tiene un aspecto transparente e incoloro.**

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.**

Tenga especial cuidado con Levemir®
- **Si tiene problemas** con sus riñones o hígado, o con su glándula adrenal,

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

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

108

novo nordisk®

pituitaria o tiroidea.

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

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

Uso de otros medicamentos

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

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 hipertensión arterial)
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) usada para tratar algunas patologías cardíacas o alta tensión 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
- tiazidas (usadas para tratar la hipertensión arterial o retención de líquidos)
- glucocorticoides (como cortisona, para tratar la inflamación)
- hormonas tiroideas (usadas para el tratamiento de desordenes de la glándula tiroides)
- simpaticomiméticos (como adrenalina, salbutamosl, terbutalina, usados en el tratamiento del asma)
- hormona de crecimiento (medicamento para la estimulación del crecimiento esquelético o somático)
- danazol (medicamento que actúa sobre la ovulación)

Octreotido y Lanreotido (usado para el tratamiento de la acromegalia) puede tanto aumentar como disminuir el nivel de azúcar en sangre.

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

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

709

novo nordisk®

Los beta-bloqueantes (usados para el tratamiento de la hipertensión) pueden disminuir o suprimir los primeros signos de reconocimiento de hipoglucemia.

Tiazolidinodionas (clase de antidiabéticos orales que se usan en el tratamiento de la diabetes tipo 2)
Algunos pacientes con diabetes melitus tipo 2 de larga evolución y con enfermedad cardíaca o infarto previo tratados con tiazolidinodionas en combinación con insulina, pueden desarrollar falla cardiaca. Informe a su médico lo antes posible si experimenta signos de falla cardiaca como falta de aire inusual, rápido aumento de peso o edema localizado.

---

3. *Como se usa Levemir®*

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

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.

Frecuencia de administración:
Cuando Levemir® se utiliza en combinación con antidiabéticos orales, debe administrarse una vez al día. Cuando Levemir® se utiliza como parte de un régimen basal-bolo, 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 segunda dosis podrá ser administrada por la noche o antes de ir a dormir.

Método de administración:
Levemir® es para inyección bajo la piel (subcutánea). Nunca debe inyectar la insulina directamente en una vena o músculo.
Siempre varíe los lugares de inyección, para evitar hinchazón (vea *5. Posibles efectos adversos).* Los mejores lugares para aplicarse usted mismo una inyección son: parte frontal de sus muslos, parte frontal de su cintura (abdomen); o parte superior de los brazos. Debe medirse regularmente el nivel de glucosa.

Si se administra más insulina de la que debiera
Si se administra demasiada insulina, su nivel de azúcar en sangre estará muy bajo (hipoglucemia) Esto puede suceder también:
- Si come muy poco o si omite una comida
- Si hace más ejercicio de lo habitual

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

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

novo nordisk®

Los signos de advertencia de una hipoglucemia pueden aparecer repentinamente, y pueden incluir: sudor frío, piel fría y pálida, dolor de cabeza, pulsaciones cardiacas rápidas, náuseas, apetito excesivo, alteraciones temporales en la visión, somnolencia, cansancio y debilidad no habituales, nerviosismo o temblor, ansiedad, confusión y dificultad para concentrarse.
Si siente que está por tener una hipoglucemia, ingiera algo con elevada azúcar y luego mídase la glucosa en sangre.
Siempre lleve consigo tabletas de glucosa o una comida azucarada (caramelos, bizcochos, jugo de frutas).
Si su nivel de azúcar es muy bajo, ingiera tabletas de glucosa o una comida azucarada (caramelos, bizcochos, jugo de frutas), luego descanse.
Cuando los síntomas de hipoglucemia hayan desaparecido o cuando los niveles de glucosa en sangre se hayan estabilizado continúe el tratamiento con insulina.

Avise a sus familiares, amigos y colegas que usted tiene diabetes y cuales serían las consecuencias, incluso el riesgo de desmayarse debido a una hipoglucemia.
Avise a sus familiares, amigos y colegas que si se desmaya (pierde la conciencia) deben girarlo hacia un lado y buscar ayuda médica inmediatamente. No le deben dar alimentos o bebidas. Esto podría asfixiarlo.

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

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

Si deja de administrarse su insulina
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.

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

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

novo nordisk®

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 tener efectos adversos.
Los efectos adversos pueden ocurrir con determinada frecuencia, que se define como:
Muy común: afecta más de 1 en 10 usuarios
Común: afecta 1 a 10 en 100 usuarios
Poco común: afecta 1 a 10 en 1000 usuarios
Raro: afecta 1 a 10 en 10000 usuarios
Muy raro: afecta menos de 1 en 10000 usuarios
No conocida: la frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles.

Efectos adversos muy comunes
Hipoglucemia (bajo nivel de azúcar en sangre)

Efectos adversos comunes

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

Efectos adversos poco comunes

Signos de alergia. Pueden ocurrir urticaria y sarpullido.

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

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

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

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

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

112

novo nordisk®

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 al 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 almacenar Levemir®*

Levemir® FlexPen® que no esté en uso debe almacenarse en el refrigerador (2°C a 8°C), no dentro o muy próximo del congelador. No congelar.
Levemir® FlexPen® que esté en uso o que vaya a utilizarse inmediatamente no se debe mantener en el refrigerador. Puede llevarlo consigo y mantenerlo a temperatura ambiente (a no más de 30° C) por hasta 6 semanas.
Mantenga siempre la tapa de su FlexPen cuando no lo esté usando, para protegerlo de la luz.
Levemir® FlexPen® debe ser protegido del calor excesivo y de la luz solar.
No utilice Levemir® después de la fecha de vencimiento declarada en la etiqueta y estuche.

---

6 *Información adicional*

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

Aspecto del Levemir® y contenido de las presentaciones

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

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

ORIGINAL

novo nordisk®

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

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

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