



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

DISPOSICIÓN N°

4812

BUENOS AIRES, 12 MAY 2017

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-840-16-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos, información para el paciente, y nueva indicación para la especialidad medicinal denominada LEVEMIR® FLEXPEN®- LEVEMIR® PENFILL®/ INSULINA DETEMIR, forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA- LEVEMIR® FLEXPEN® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN EN LAPICERA PRELLENADA; LEVEMIR® PENFILL® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN EN CARTUCHO PENFILL® , autorizado por el certificado N° 51.540.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 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 6077/97.



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

DISPOSICIÓN N° 4812

Que de fojas 840-841 y 843-844 obran los Informes Técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

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. - Autorízase a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. los nuevos rótulos, prospectos, información para el paciente y nueva indicación presentados para la especialidad medicinal denominada LEVEMIR® FLEXPEN®-LEVEMIR® PENFILL®/ INSULINA DETEMIR, forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA- LEVEMIR® FLEXPEN® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN EN LAPICERA PRELLENADA; LEVEMIR® PENFILL® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN EN CARTUCHO PENFILL®, autorizado por el certificado N° 51.540.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.540 en los términos de la Disposición 6077/97.



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

DISPOSICIÓN Nº 4812

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición, conjuntamente con los rótulos, prospecto, información para el paciente y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-1110-840-16-1

DISPOSICIÓN Nº

4812

mjrl

Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición **4812** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 51.540 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: LEVEMIR® FLEXPEN®- LEVEMIR® PENFILL®/
INSULINA DETEMIR

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA- LEVEMIR®
FLEXPEN® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN EN LAPICERA PRELLENADA; LEVEMIR®
PENFILL® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN EN CARTUCHO PENFILL®

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4077/04

Tramitado por expediente N° 1-47-5630-04-5

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
Nueva indicación	Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 2 años en	Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 1 año en adelante



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

	adelante.	
RÓTULOS, PROSPECTOS E INFORMACION PARA EL PACIENTE	Disposición Nº 8576/14	<p>LEVEMIR® PENFILL®.</p> <p>Solución para inyección en cartucho Penfill®</p> <p>Rótulos: a fojas 644, 645 y 646, desglosándose la foja 644.</p> <p>Prospectos a fojas 674 a 688; 689 a 703 y 704 a 717, desglosándose las fojas 674 a 688.</p> <p>Información para el paciente a fojas 647 a 655; 656 a 664 y 665 a 673, desglosándose las fojas 647 a 655.</p> <p>LEVEMIR® FLEXPEN®</p> <p>Solución para inyección en lapicera prellenada.</p> <p>Rótulos a fojas 748, 749 y 750, desglosándose la foja</p>

Handwritten signature

Handwritten mark



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

		748. Prospectos a fojas 793 a 807, 808 a 822 y 823 a 837, desglosándose las fojas 793 a 807. Información para el paciente a fojas 751 a 764, 765 a 778 y 779 a 792. Desglosándose las fojas 751 a 764.
--	--	---

El presente sólo tiene valor probatorio anexo 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., titular del Certificado de Autorización N° 51.540 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **12 MAY 2017** de.....

Expediente N° 1-47-1110-840-16-1
DISPOSICION N°

4812

DR. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL



**PROYECTO DE ROTULO
LEVEMIR® PENFILL®
Insulina Detemir 100 U/ml**

**4812
12 MAY 2017**

Venta Bajo Receta

Industria Francesa

Uso subcutáneo
Solución para inyección en cartucho Penfill®
Origen ADN recombinante

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.

Levemir® Penfill® es para uso de una sola persona.
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

Conservar entre 2°C – 8°C (en la heladera) 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**

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
28000, Chartres Francia

©2016
Novo Nordisk A/S

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

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA
MP:20628 MN:15552

EMA Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0

Dra. MARIA MARTA ABDA-LA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO
Levemir® Penfill®
Insulina Detemir 100 U/ml

Solución para inyección en cartucho Penfill®

Venta Bajo Receta

Industria Francesa

Composición cuali y cuantitativa

1 ml de solución contiene 100 U de insulina detemir^(*) (equivalente a 14,2 mg)
1 cartucho Penfill® contiene 3 ml equivalente a 300 U.

^(*)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 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, ver Tabla 1.

Tabla 1. Variabilidad intraindividual del perfil de acción de insulina detemir, insulina NPH e insulina glargina

Punto final farmacodinámico	Levemir® Varianza (%)	Insulina NPH Varianza (%)
ABC _{GIR,0-24h*}	27	68
GIR _{máx**}	23	46

*Área bajo la curva

** p<0,001 de la velocidad de infusión de glucosa para todas las comparaciones con Levemir®.

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

Farm. Valeria Wilhoser

NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
1628 MN:1597

EMA Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)

DR. MARIA MARTA ABDA LA
APROBADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

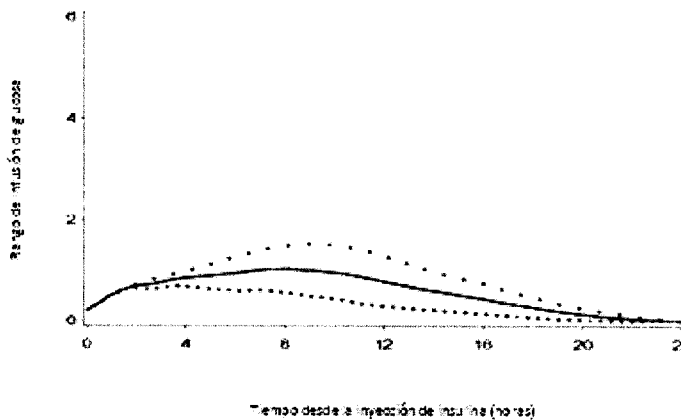
ORIGINAL

48712



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.

Parámetros farmacodinámicos para Levemir® y NPH				
	Levemir®			NPH
	0.2U/kg	0.3U/kg	0.4U/kg	0.3U/kg
Duración de la acción (hr)	12	17 ¹	20	13
GIR _{max} (mg/kg/min)	1.1	1.4 ¹	1.7	1.6
¹ Valores estimados				



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

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

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

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

Tabla 2. 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

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

CO-DIRECTORA TÉCNICA
EMA Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702658)
MP:20628 MN. Versión local: 2.0

Dr. MARIA MARTA ABDA.A
PABLO REZATA 15
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

4812



ORIGINAL



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

Se realizó un estudio clínico abierto randomizado en pacientes con diabetes tipo 2 que no llegaban al objetivo de HbA_{1c} con antidiabéticos orales. El estudio comenzó con un período de run-in de 12 semanas con liraglutida + metformina, donde el 61 % de los pacientes alcanzaron un nivel de HbA_{1c} < 7%. El 39 % de los pacientes que no alcanzó el objetivo fueron randomizados para recibir el agregado de Levemir® 1 vez al día o para continuar con la terapia de Liraglutida + metformina por 52 semanas. El agregado de Levemir® generó una reducción de HbA_{1c} de 7,6% a 7,1 % luego de 52 semanas. No se observaron episodios hipoglucémicos importantes. Al añadir Levemir® a liraglutida, el beneficio del peso de liraglutida fue sostenido, ver Tabla 3.

Tabla 3. Datos del ensayo clínico - Levemir® agregado a liraglutida + metformina

	Semana del estudio	Aleatorizado Levemir® + liraglutida + metformina N = 160	Aleatorizado liraglutida + metformina N = 149	Valor p
Media del cambio de HbA _{1c} desde el nivel basal (%)	0-26	-0.51	+0.02	<0.0001
	0-52	-0.50	0.01	<0.0001
Proporción de pacientes que alcanzan el objetivo de HbA _{1c} <7% (%)	0-26	43.1	16.8	<0.0001
	0-52	51.9	21.5	<0.0001
Cambio en el peso desde el nivel basal (kg)	0-26	-0.16	-0.95	0.0283
	0-52	-0.05	-1.02	0.0416
Episodios hipoglucémicos leves (por paciente año)	0-26	0.286	0.029	0.0037
	0-52	0.228	0.034	0.0011

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

Farm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

CO-DIRECTORA TÉCNICA

EMA Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
MP:20628 MN:1 Versión local: 2.0

Página 3 de 15
Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

ORIGINAL

48



En estudios de tratamiento de largo plazo (\geq a 6 meses) en pacientes con diabetes tipo 1, la glucosa plasmática en ayunas mejoró con Levemir® en comparación con insulina NPH, cuando se administra como terapia basal-bolo. El control glucémico (HbA_{1c}) 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. 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 bolo basal 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 través 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 menor significativa estadísticamente en el grupo de Levemir® que en el de insulina NPH. No hubo diferencia significativa estadísticamente 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 (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 (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 bolo/basal utilizando un margen de no inferioridad del 0,4%. En el ensayo que compara Levemir® vs insulina degludec, la tasa de episodios de

Farm. Valeria Wilber
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA
MP:20628 MN:155

EMA Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0

Página 4 de 15

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

48712



ORIGINAL



hiperglucemia con cetosis fue significativamente mayor para Levemir®, con 1,09 y 0,68 episodios por paciente/año de exposición respectivamente. Se observó un menor aumento de peso (SD Z-score, peso corregido según el sexo y la edad) con Levemir® que con insulina NPH.

El estudio incluyendo a niños mayores de 2 años 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.

Farm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

CO-DIRECTORA TÉCNICA

MP: 20628 MN: 155

EMA Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)

Versión local: 2.0

Página 5 de 15

Dra. MARIA MARIA ABDA A

APODERADA

NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

ORIGINAL



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

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

Población pediátrica

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.

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. 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 1 y 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

Farm. Valeria Willbergör

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA
MP:20628 MN:15507

EMA Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0

Página 6 de 15
Dra. MARIA MARTA BODOLA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

ORIGINAL



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 AMGP	
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. 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.

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. 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).

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP:20628 MN:1595

EMA Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0

Dra. MARIA MARÍA BODE 15
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

48 112



ORIGINAL



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® de un largo de hasta 8 mm. Levemir® Penfill® se acompaña de un prospecto que detalla las instrucciones de uso a seguir.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de uso

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

Hiperglucemia

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

Hipoglucemia

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

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.

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.

Farm. Valeria Wilberg

NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA
M.F. 20628 MN-15

EMA Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0

Página 8 de 15

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

4872



ORIGINAL

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 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 e insulinas

Se han reportado casos de falla cardíaca congestiva por el uso de tiazolidinodionas 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 tiazolidinodionas 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 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.

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.

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.

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
COORDINADORA TÉCNICA

EMA Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
MP:20628 MN:155 Versión local: 2.0

Página 9 de 15

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

CB7

481/2



ORIGINAL



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.

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.

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:

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 diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (por ej. conducir automóviles o manejar maquinaria).

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

Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Efectos adversos

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 grave, definida como la necesidad de asistencia en el tratamiento por un tercero, ocurre en aproximadamente un 6% de los pacientes tratados con Levemir®.

Firm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA S.A. Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 0027026589)
CO-DIRECTORA TÉCNICA Versión local: 2.0
MP:20628 MN:155

Dra. MARIA MARTA ABCA...
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.
Página 10 de 15

ORIGINAL

48712



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 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 "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

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA
MP:20628 MN:15592

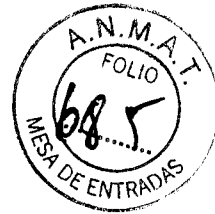
Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)

Página 11 de 15

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

ORIGINAL

4812



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 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, 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.

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 glucagón (0,5 a 1 mg) administrada por

Farm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.
CO-DIRECTORATEC Versión local: 2.0
MP:20628 MN:15507

Dr. MARIA MARTA ABDA...
Página 15 de 15
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

187

ORIGINAL

4812



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

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 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: No refrigerar. Conservar por debajo de 30°C. Utilizar dentro de las 6 semanas

Presentación

Cada envase contiene 5 cartuchos Penfill® de 3 ml.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

Levemir® que se haya congelado no debe utilizarse.

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

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Disposición N°.....

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.540.

Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

Tel: 6393-6686

Dirección Técnica: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

Elaborado por

Novo Nordisk Production SAS,

45 Avenue D'Orleans

28000, Chartres Francia

Farm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARM. EMA Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
CO-DIRECTORA TÉCNICA Versión local: 2.0
MP:20628 MN:15302

Dra. MARIA MARTA ABDA.A
APODERADA

NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.
Página 13 de 15

02/17

48712



ORIGINAL



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

©2016
Novo Nordisk A/S

Fam. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
COORDINADORA TÉCNICA
IMP. 20628 MN. 15552

EMA Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0

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

087

ORIGINAL

48112



Vs 0.1	STF Mayo 2016 (ENDS): combinación con agonistas del receptor de GLP-1 + LCA000923 (Indicación: niños de 1 año en adelante).
Vs 1.0	Versión final con comentarios agregados
Vs 2.0	Versión final con comentarios LCC + Corte ANMAT (02/Nov/2016)

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP:20628 MN:15352

EMA Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID: 002702656) DERADA
Versión local: 2.0

Dra. MARIA MARTA ABCAR...
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
Página 15 de 15 A

Handwritten signature/initials

Handwritten signature

ORIGINAL

48112



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Levemir® Penfill®

Insulina Detemir

Solución para inyección en cartucho Penfill®

Industria Francesa

Venta Bajo Receta

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, enfermera o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha indicado a usted personalmente y no lo debe pasar a otras personas. Puede hacerles mal aunque los síntomas sean iguales a los suyos.
- Si alguno de los efectos adversos se vuelve serio, o si nota algún efecto adverso que no está en este prospecto, por favor infórmelo a su médico, 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 almacenar 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 almacenado correctamente o si se ha congelado (vea 5. Cómo

Farm. Valeria Wilbergor

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

CO-DIRECTORA TÉCNICA

MP:20628 MN.

EMA Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)

Versión local: 2.0

Página 1 de 9

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

48112



ORIGINAL

- 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
- ▶ 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 nueva aguja 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 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 alguna medicina mencionada a continuación, que pueden afectar su nivel de azúcar en sangre.

Si Ud. toma alguna de las medicinas indicadas a continuación, su nivel de azúcar en sangre puede disminuir (hipoglucemia)

- ❖ Otras medicinas 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 alguna de las medicinas indicadas a continuación, su nivel de azúcar en sangre puede aumentar (hiperglucemia)

- ❖ Anticonceptivos orales

Farm. Vateria Wilbergor
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP.20628 MN.15552

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

ORIGINAL

4 8 1/2



- ❖ 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 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 cardiaca o infarto previo y que son tratados con Tiazolidinedionas en combinación con insulina pueden desarrollar falla cardiaca. Informe a su médico tan pronto como sea posible si experimenta signos de falla cardiaca tales como falta de aliento inusual o aumento rápido de peso o hinchazón localizada (edema).

Uso de Levemir® con comidas 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, planea un embarazo, por favor, contáctese con su médico. 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 herramientas o 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.

Por favor, consulte con su médico sobre si Ud. puede manejar un automóvil:

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

Farm. Vateria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA
MP.20628 MN.15552

Dra. MARIA MARTA ABDA-LA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

ORIGINAL

4 3 1 2



3. Como se usa Levemir®

Dosis

Converse sobre sus necesidades de insulina con su médico y su enfermera. No cambie su insulina a menos que su doctor se lo indique. Asegúrese de tener el Levemir® Penfill® que su doctor le ha 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, 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.

- ▶ Inyecte la insulina bajo la piel. Use la técnica de inyección indicada por su doctor 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 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

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP:20628 MN:155

Pharmaceutical Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002701036)
Versión local: 2.0

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

4 8 11 2



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.

Si Ud. se administra más insulina de la que debe

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 cardiacas 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 elevada azúcar y luego mídase la azúcar en sangre. Si su nivel de azúcar en sangre es demasiado baja coma tabletas de glucosa o una comida azucarada (caramelos, bizcochos, jugo de frutas), luego descanse.

Siempre lleve consigo tabletas de glucosa, dulces, 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 que consecuencias puede tener, incluyendo el riesgo de desmayo (inconciencia) 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 inconciencia con una inyección de hormona glucagon administrada por alguien que conozca cómo se usa. Si se le ha administrado glucagon Ud. necesita glucosa o alguna comida azucarada tan pronto como recobre la conciencia. Si Ud. no responde al tratamiento con glucagon deberá ser tratado en un hospital. Contacte a su médico o a un servicio de emergencias luego de la inyección de glucagon: Ud. necesita encontrar la razón de su hipoglucemia para evitar sufrir más hipoglucemias.

- ▶ Si una hipoglucemia severa 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 Ud. 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

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP:20628 MNV:1573

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

ORIGINAL

48112



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 está degradando grasa en lugar de azúcar). Si Ud. no trata esto, esto podría conducir a un coma diabético y eventualmente la muerte.

Si Ud. experimenta alguno de los síntomas mencionados, y puede, chequee su nivel de azúcar en sangre y chequee su orina para detectar cetona. Contacte a su 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.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (01) 654-6648 / 658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

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, concurra 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:

Farm. Valeria Wilberg
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP: 20628 MN: 1522

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

48112



ORIGINAL

- Si aparecen los signos de alergia arriba mencionados, o
- Si repentinamente se siente mal, y comienza a sudar, sintiéndose enfermo (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 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 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®

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

Los medicamentos no deberían ser desechados en las vías de agua domiciliarias. Consulte con su médico como desechar los medicamentos que ya no requiere. Esto ayudará a proteger el medioambiente.

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA

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

ORIGINAL

48712



6 Información adicional

Que contiene Levemir®

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

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.

Servicio de Atención al Cliente:

Tel: 0800-345-NOVO (6686)

atencioncli@novonordisk.com

Elaborado por

Novo Nordisk Production SAS,

45 Avenue D´Orleans

28000, Chartres Francia

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

© 2016

Novo Nordisk A/S

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA
MP.20628 MN:15552

EMA Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0

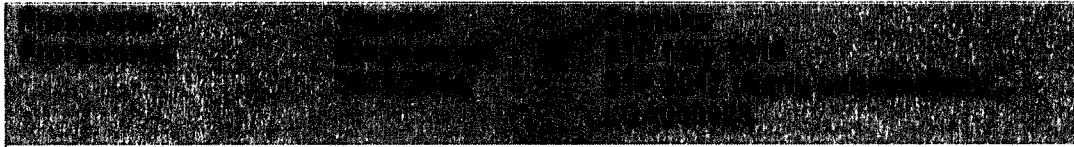
Página 8 de 9

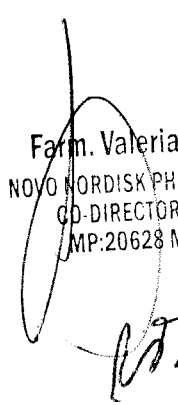
Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG SA

4 8 11 2

ORIGINAL



	
Vs 0.1	STF Mayo 2016 (ENDS): combinación con agonistas del receptor de GLP-1 + LCA000923 (Indicación: niños de 1 año en adelante).
Vs 1.0	Versión final con comentarios agregados
Vs 2.0	Versión final con comentarios del proyecto LCC + Corte ANMAT (02/Nov/2016)


Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CD-DIRECTORA TECNICA
MP:20628 MN:15552


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

ORIGINAL



**PROYECTO DE ROTULO
LEVEMIR® FLEXPEN®
Insulina Detemir 100 U/ml**

Industria Francesa

Venta Bajo Receta

Uso subcutáneo
Solución para inyección en lapicera prellenada FlexPen®
Origen ADN recombinante

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.

Levemir® FlexPen® es para uso de una sola persona.
Leer el prospecto antes de utilizarlo.
Levemir® FlexPen® está 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.
Utilizar solo si la solución es clara y transparente.

Conservación

Conservar en heladera (2°C – 8°C)
No congelar. Mantener el capuchón de la lapicera colocado 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

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: 6393-6686
Dirección Técnica: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

Elaborado por

Novo Nordisk Production SAS,
45 Avenue D'Orleans
28000, Chartres Francia

©2016
Novo Nordisk A/S

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

Farm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CD-DIRECTORA Version local: 2.0
EMA Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
MP:20628.MN:15532

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

ORIGINAL

48712



PROYECTO DE PROSPECTO
Levemir® FlexPen®
Insulina Detemir 100 U/ml

Solución para inyección en lapicera prellenada

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.

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 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 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, ver Tabla 1.

Tabla 1. Variabilidad intraindividual del perfil de acción de insulina detemir, insulina NPH e insulina glargina

Punto final farmacodinámico	Levemir® Varianza (%)	Insulina NPH Varianza (%)
ABC _{GIR,0-24h*}	27	68
GIR _{máx.**}	23	46

*Area bajo la curva

**p<0,001 de la velocidad de infusión de glucosa para todas las comparaciones con Levemir®.

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

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA
MP:20628 MN:15552

EMA Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 00270263)

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

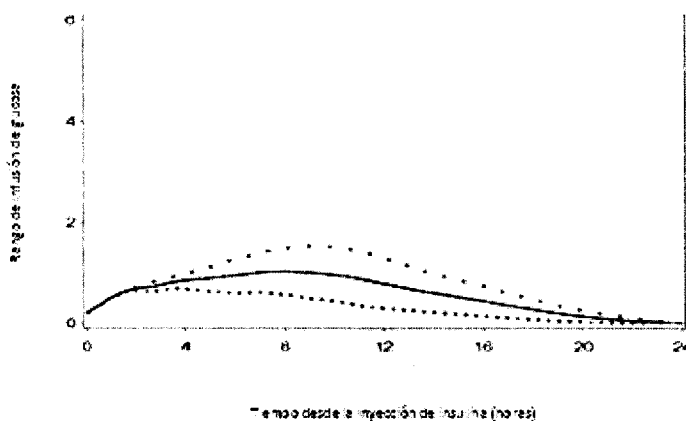
ORIGINAL

48112



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.

	Parámetros farmacodinámicos para Levemir® y NPH			
	Levemir®			NPH
	0.2U/kg	0.3U/kg	0.4U/kg	0.3U/kg
Duración de la acción (hr)	12	17 ¹	20	13
GI _{Rmax} (mg/kg/min)	1.1	1.4 ¹	1.7	1.6
Valores estimados				



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 (HbA1c) con Levemir® es comparable a la insulina NPH y la insulina glargina y se asocia con un menor aumento de peso, ver Tabla 2.

Tabla 2. 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

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP:20628 MN:15532

Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)

Versión local: 2.0

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

Handwritten signature

Handwritten signature

ORIGINAL

481121



En estudios 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 estudio clínico abierto randomizado en pacientes con diabetes tipo 2 que no llegaban al objetivo de HbA_{1c} con antidiabéticos orales. El estudio comenzó con un período de run-in de 12 semanas con liraglutida + metformina, donde el 61 % de los pacientes alcanzaron un nivel de HbA_{1c} < 7%. El 39 % de los pacientes que no alcanzó el objetivo fueron randomizados para recibir el agregado de Levemir® 1 vez al día o para continuar con la terapia de Liraglutida + metformina por 52 semanas. El agregado de Levemir® generó una reducción de HbA_{1c} de 7,6% a 7,1 % luego de 52 semanas. No se observaron episodios hipoglucémicos importantes. Al añadir Levemir® a liraglutida, el beneficio del peso de liraglutida fue sostenido, ver Tabla 3.

Tabla 3. Datos del ensayo clínico - Levemir® agregado a liraglutida + metformina

	Semana del estudio	Aleatorizado Levemir® + liraglutida + metformina N = 160	Aleatorizado liraglutida + metformina N = 149	Valor p
Media del cambio de HbA _{1c} desde el nivel basal (%)	0-26	-0.51	+0.02	<0.0001
	0-52	-0.50	0.01	<0.0001
Proporción de pacientes que alcanzan el objetivo de HbA _{1c} <7% (%)	0-26	43.1	16.8	<0.0001
	0-52	51.9	21.5	<0.0001
Cambio en el peso desde el nivel basal (kg)	0-26	-0.16	-0.95	0.0283
	0-52	-0.05	-1.02	0.0416
Episodios hipoglucémicos leves (por paciente año)	0-26	0.286	0.029	0.0037
	0-52	0.228	0.034	0.0011

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

Fam. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

CO-DIRECTORA EMALIA

MP:20628 MNV:5562

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

3 de 15

Handwritten signature

Handwritten signature

ORIGINAL

4812



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

En estudios de tratamiento de largo plazo (\geq a 6 meses) en pacientes con diabetes tipo 1, la glucosa plasmática en ayunas mejoró con Levemir® en comparación con insulina NPH, cuando se administra como terapia basal-bolo. 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. 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 bolo basal 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 HbA1c en la semana de gestación 36. El desarrollo en promedio de HbA1c a través del embarazo fue similar para los sujetos en los grupos de Levemir® e insulina NPH. El objetivo de HbA1c \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 menor significativa estadísticamente en el grupo de Levemir® que en el de insulina NPH. No hubo diferencia significativa estadísticamente 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 (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 (n=1045 en total) en tres ensayos clínicos controlados aleatorizados de 12 meses de

Farm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

CO-DIRECTORA TÉCNICA

MP:20628 MN:1932
Versión local: 2.0

mf

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

ORIGINAL

8 7 12



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 bolo/basal utilizando un margen de no inferioridad del 0,4%. 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 un menor aumento de peso (SD Z-score, peso corregido según el sexo y la edad) con Levemir® que con insulina NPH.

El estudio incluyendo a niños mayores de 2 años 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.

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP:20628 MN:15552

EMA Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0

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

5 de 15

Handwritten signature

Handwritten signature

ORIGINAL

48112



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 y Liraglutida 1,8 mg en estado estacionario en pacientes con diabetes tipo 2.

Poblaciones especiales

No hubo diferencias clínicas en las propiedades farmacocinéticas.

En cuanto a la farmacocinética de insulina detemir, no hubo diferencias clínicamente significativas entre personas mayores y jóvenes o entre personas con insuficiencia renal o hepática y sujetos sanos.

Población pediátrica

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.

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 basal o en combinación con bolos de insulina. 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:

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP:20628 MN:15557

EMA Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.
6 de 15

10/17

ORIGINAL

4812



Recomendaciones de ajuste de dosis para pacientes adultos con diabetes tipo 1 y 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	No cambia (objetivo)
Si hay una medición AMGP	
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. 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.

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.

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA
MP:20628 MN:15552

EMA Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)

Versión local: 2.0

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

ORIGINAL



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).

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 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 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.

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CC DIRECTORA TECNICA
MP: 20623 MR: 15300

EMA Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0

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

Handwritten initials

ORIGINAL

48 1 2



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.

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 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 tiazolidinodionas e insulinas

Se han reportado casos de falla cardíaca congestiva por el uso de tiazolidinodionas 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 tiazolidinodionas 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 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.

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

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP: 20628 MN 1555

EMA Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0

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

ORIGINAL

4 8 7 2



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.

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.

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:

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 péptico, 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 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

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTOR TÉCNICA
MP:20628 AN:1555
Versión local: 2.0

MARIA MARTA ABDALA
LABORERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

ORIGINAL

4812



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 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 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	Rara – Neuropatía periférica (neuropatía)

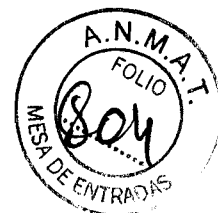
Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA

EMA Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702655) MARIA MARTA ABDALA
MP: 20628 MN: 15552
Versión local: 2.0

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

ORIGINAL

4812



nervioso	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 "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 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, 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.

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP: 20628 MN. 15552

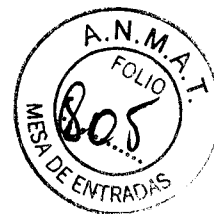
EMA Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0

12 de 15

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

ORIGINAL

48 1:2



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 diabéticos lleven siempre productos azucarados.
- Los episodios hipoglucémicos graves 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 (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 el capuchón de la lapicera 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: No refrigerar. Conservar por debajo de 30°C. Utilizar dentro de las 6 semanas.

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

Farm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

CO-DIRECTORA TÉCNICA Información (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)

MP:20528 MN:65518 Versión local: 2.0

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

ORIGINAL

6 8 1 2



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.

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

28000, Chartres Francia

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

© 2016

Novo Nordisk A/S

Faxm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA

MP:20628
Versión local: 2.0

7/17

MARIA MARTA ABDONIA
LAPORTE
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

ORIGINAL

48712



Vs 0.1	STF Mayo 2016 (ENDS): combinación con agonistas del receptor de GLP-1 + LCA000923 (Indicación: niños de 1 año en adelante).
Vs 1.0	Versión final, con comentarios agregados.
Vs 2.0	Versión final con comentarios LCC + Corte ANMAT (02/Nov/2016)

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA
MP:20628 MN:15552

EMA Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.
15 de 15

Handwritten mark

Handwritten signature

ORIGINAL

4 8 1 2



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Levemir® FlexPen®
Insulina Detemir

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.

- Mantenga 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 y no lo debe pasar a otras personas. Puede hacerles mal aunque los síntomas sean iguales a los suyos.
- Si alguno de los efectos adversos se vuelve serio, o si nota algún efecto adverso que no está en este prospecto, por favor infórmelo a su médico, 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 almacenar 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 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 el 6. Información adicional).
- ▶ 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 (vea 5. Cómo

Farm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

CO-DIRECTORA TÉCNICA

MP:20628 MN:15582

Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)

Versión local: 2.0

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A. de 14

ORIGINAL

4 8 112



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.
- ▶ 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

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, 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 alguna medicina mencionada 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 alta tensión 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 alta tensión arterial o retención de líquidos)
- Glucocorticoides (como cortisona, para tratar la inflamación)

Farm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA

MP:20628 MN:1562 Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)

Versión local: 2.0

Dra. MARIA MARTA ABDA LA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
2 de 14

ORIGINAL

4 8 1 2



- Hormonas tiroideas (usadas para el tratamiento de desórdenes de la glándula tiroideas)
- Simpaticomiméticos (como adrenalina, salbutamol, 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)

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 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 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 localizado (edema).

Uso de Levemir® con comidas 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 quedar embarazada, por favor, consulte a su médico. 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 herramientas o 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 si;

- 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 y su enfermera . Asegúrese de tener el Levemir® FlexPen® codificado según su color como su

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA

Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
MP:20628 MN:15663

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

ORIGINAL



médico le ha 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, 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 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 lugar 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 (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 cardiacas 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 elevada 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.

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP:20628 MN:15552

EMA Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0

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

ORIGINAL



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

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 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.

Puede recuperar la conciencia 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 conciencia. 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 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 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).

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 (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 a la muerte.

Si Ud. experimenta alguno de los síntomas mencionados, y puede, chequee su nivel de azúcar en sangre y chequee su orina para detectar cetona. Contacte a su médico inmediatamente.

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.

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

"Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTOR GENERAL
MP.20628 MM.15012

Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)

local: 2.0

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

10/12

4812



ORIGINAL

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas: (01) 654-6648 / 658-7777
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Levemir® puede tener 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

Hipoglucemia (bajo nivel de azúcar en sangre): 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) 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 enfermo (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 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.

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA
MP:20628 MN:15352

EMA Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0

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

672

ORIGINAL

4812



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), alejado del elemento congelador. No congelar.

Levemir® FlexPen® que esté en uso o es llevado como repuesto 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 el capuchón de la lapicera en 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 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 acuosa clara y transparente en presentaciones de 5 Lapiceras pre-llenadas FlexPen® de 3ml

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

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP:20628 MN:1392

EMA Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0

DR. MARIA MARTA ADDONA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

ORIGINAL

48712



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
28000, Chartres Francia.

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.
Servicio de Atención al Cliente:
Tel: 0800-345-NOVO (6686)
atencioncli@novonordisk.com

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

© 2016

Novo Nordisk A/S

Fam. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP.20628 MN.15552

EMA Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0

Dra. MARIA MARTA ASDRUP de 14
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

ORIGINAL

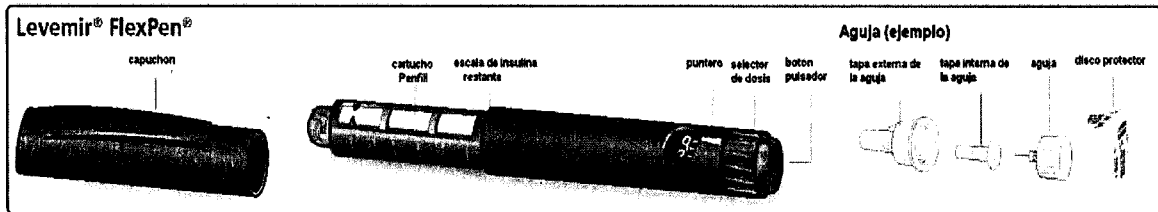
48112



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

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 desechables 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.



Mantenimiento

Su FlexPen® está diseñada para trabajar de manera exacta y segura. Debe manejar su FlexPen® con cuidado.

Si se cae, daña o golpea, hay riesgo de que se salga la 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 algodón impregnado en alcohol. No debe sumergirlo, lavarlo, ni lubricarlo ya que la lapicera se puede estropear.

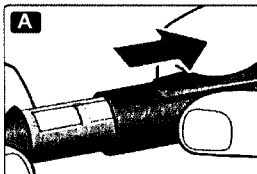
No rellene su FlexPen®.

Preparación de Levemir® FlexPen®

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

A

Extraiga el capuchón de la lapicera.



Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA

MP:20628 MN: 1552
Versión local: 2.0

Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)

Dr. MARIA MARTA ADDA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

9 de 14

ORIGINAL

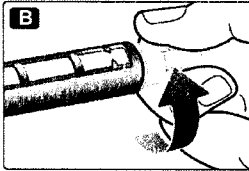
4 8 1 2



B

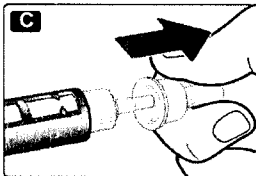
Quite el disco protector de una aguja nueva.

Enrosque firmemente la aguja a su FlexPen®



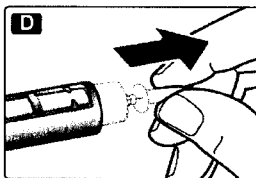
C

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



D

Extraiga la tapa interna de la aguja y deséchela.



Δ Siempre use una nueva aguja con cada inyección, para prevenir contaminación.

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

Δ Para reducir el riesgo de pinchazos inesperados, nunca vuelva a colocar la tapa interna de la aguja cuando la retire.

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.

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MR:20628 MN:16562

EMA Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0

DR. MARIA MARTA ADDONIO de 14
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Handwritten signature

Handwritten signature

4 8 1 2

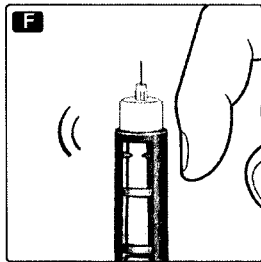


ORIGINAL



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.

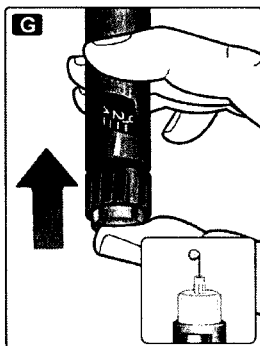


G

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 no debe ser utilizada. Utilice una nueva lapicera.



Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MR:20628 MN:15552

4812



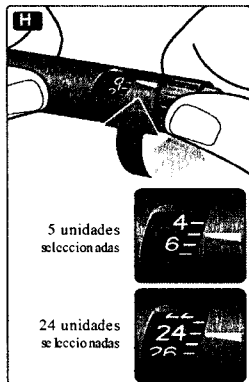
ORIGINAL

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 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 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 médico 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.

Farm. Valeria Wilberger
NOVONORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA
MP:20628 MN:15552

EMA Information (LCA000923) - STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novoDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0

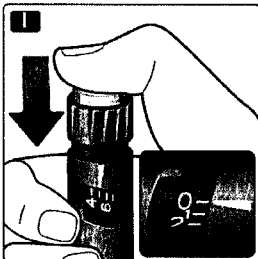
Dra. MARIA MARTA ADDONA
APODERADA
NOVONORDISK PHARMA ARG. S.A.

12 de 14

48712

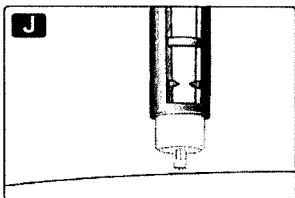


ORIGINAL



J

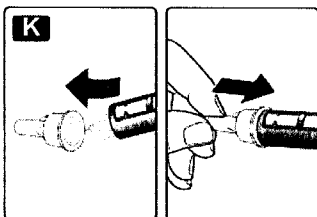
Mantenga el botón pulsador totalmente presionado y permita que la aguja permanezca debajo de la piel por al menos seis segundos. Esto asegurará la total inyección de la dosis.



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 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.

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA
MP:20628 MN.15552


03/7

ORIGINAL

48 1 2



Vs 0.1	STF Mayo 2016 (ENDS): combinación con agonistas del receptor de GLP-1 + LCA000923 (Indicación: niños de 1 año en adelante).
Vs 1.0	Versión final con comentarios agregados
Vs 2.0	Versión final con comentarios del proyecto LCC + corte de plazo ANMAT (02/Nov/2016)


Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA
MP:20628 MN:15552

EMA Information (LCA000923) – STF Mayo 2016: ENDS vs 1.0 (novDocs ID 002702656)
Versión local: 2.0


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

