



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

Disposición

Número: DI-2018-1974-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 26 de Noviembre de 2018

Referencia: 1-0047-1110-000654-18-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-000654-18-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. solicita autorización de nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NOVOMIX 30 FLEXPEN / INSULINA ASPARTICA BIFASICA, Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 50.507.

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

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

Que a fojas 240 a 242 obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. los nuevos

rótulos, prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada NOVOMIX 30 FLEXPEN / INSULINA ASPARTICA BIFASICA, Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 50.507.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto de rótulos que figura como documento IF-2018-39324512-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de prospectos que consta en el Anexo IF-2018-39324298-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-39324409-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-000654-18-3

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.11.26 10:58:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.26 10:58:31 -0300

ORIGINAL



Proyecto de Rótulo

NovoMix® 30 FlexPen®

Insulina Aspártica Bifásica 100 U/ml

Insulina aspártica soluble 30% e Insulina aspártica cristalizada con protamina 70%
Suspensión inyectable 100 U/ml en lapicera prellenada

Uso subcutáneo

Venta Bajo Receta

Industria Francesa

Composición

1 ml de suspensión contiene 100 U (3.5 mg) de Insulina Aspártica (ADNr). (30% de insulina aspártica soluble y 70% de insulina aspártica cristalizada con protamina, origen ADN recombinante).

Excipientes: Glicerol, fenol, metacresol, cloruro de zinc, fosfato disódico dihidrato, cloruro de sodio, protamina sulfato, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

NovoMix® 30 FlexPen® está diseñado para ser usado con agujas descartables NovoFine® o NovoTwist® de hasta 8 mm de longitud.

Las agujas no están incluidas.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Resuspender de acuerdo a las instrucciones del prospecto adjunto. Usar sólo resuspensiones uniformemente blancas y turbias.

Para ser usado por una sola persona.

Conservación

Antes del uso: Conservar en heladera entre 2°C y 8° C.

Durante el uso: Utilizar dentro de las 4 semanas. No debe ser conservado en heladera. Conservar por debajo de 30°C.

No congelar. Mantener el capuchón de la lapicera colocado para protegerlo de la luz. Descarte las agujas luego de cada inyección.

Presentación

Cada envase contiene 5 lapiceras prellenadas FlexPen® de 3 ml.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.507

Importado por:

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

Elaborado por:

NOVO NORDISK PRODUCTION SAS
45, Avenue D´Orleans
F-28000, Chartres, Francia.

NOTA: Igual texto tendrán las presentaciones por 1, 2, 3 y 4 lapiceras prellenada FlexPen® de 3 ml.

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

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

IF-2018-39324512-APN-DECBR#ANMAT

Página 1 de 1

página 1 de 1



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-39324512-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Agosto de 2018

Referencia: ROTULO NOVOMIX

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.14 16:45:41 -03'00'

Patricia Ines Aprea

Jefe I

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.14 16:45:41 -03'00'

ORIGINAL



**Proyecto de Prospecto
NovoMix® 30 FlexPen®**

Insulina Aspártica Bifásica

Insulina aspártica soluble 30% e Insulina aspártica cristalizada con protamina 70%
Suspensión inyectable 100 U/ml en lapicera prellenada

Venta Bajo Receta

Industria Francesa

COMPOSICIÓN

1 ml de suspensión contiene Insulina aspártica soluble* / insulina aspártica cristalizada con protamina* 100 U/ml en una proporción de 30/70 (equivalente a 3,5 mg).

*Producida por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*.

1 lapicera prellenada FlexPen® contiene 3 ml que equivalen a 300 U.

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

FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión blanca para inyección en lapicera prellenada FlexPen®.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: A10AD05.

Grupo farmacoterapéutico: Drogas usadas en diabetes. Insulinas y análogos para inyección, insulina de acción intermedia o prolongada combinada con insulina de acción rápida.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

NovoMix® 30 es una suspensión bifásica de insulina aspártica soluble (análogo de insulina humana de acción rápida) e insulina aspártica cristalizada con protamina (análogo de insulina de acción intermedia). La suspensión contiene insulina aspártica de acción rápida y de acción intermedia en una proporción de 30/70. La insulina aspártica es equipotente a la insulina humana en base molar.

Mecanismo de acción

El efecto reductor del nivel de glucosa en sangre de la insulina aspártica se debe a que se facilita la captación de glucosa después de que la insulina se une a los receptores en las células musculares y grasas y a la simultánea inhibición de la producción de glucosa en el hígado

Cuando NovoMix® 30 se inyecta por vía subcutánea, el inicio de la acción se produce dentro de los 10-20 minutos de la inyección. El efecto máximo se

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

STF Dic 2017 - NovoMix® 30 FlexPen®
8-9674-00-063-1

ALDO A. CHIARELLI
INGENIERO

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Versión local: 4.0

2018-39324298-APN-DECBR#ANMAT

Página 1 de 11

ORIGINAL



presenta entre 1 y 4 horas después de la inyección. La duración máxima de la acción es de 24 horas.

En un estudio clínico realizado durante tres meses en pacientes con diabetes Tipo 1 y Tipo 2, comparando la administración de NovoMix® 30 con insulina bifásica humana 30 antes del desayuno y la cena, NovoMix® 30 obtuvo niveles postprandiales de glucosa en sangre significativamente menores después de ambas comidas (desayuno y cena).

Un metaanálisis que incluyó nueve estudios en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 mostró que en comparación con la insulina humana bifásica 30, la administración de NovoMix® 30 antes del desayuno y la cena dio como resultado un control significativamente mejor del nivel postprandial de glucosa en sangre (incrementos promedio de la glucosa prandial a lo largo del desayuno, el almuerzo y la cena). Si bien el nivel de glucosa en sangre en ayunas fue más alto en los pacientes tratados con NovoMix® 30, el control glucémico general medido según el nivel de hemoglobina glicosilada fue similar.

En un estudio clínico, 341 pacientes con diabetes tipo 2 fueron randomizados para ser tratados ya sea, solo con NovoMix® 30 o en combinación con metformina, o bien con metformina junto con una sulfonilurea. La variable primaria de eficacia - HbA1c después de 16 semanas de tratamiento - no difirió entre pacientes al comparar NovoMix® 30 en combinación con metformina y pacientes con metformina más sulfonilurea.

En este ensayo, el 57% de los pacientes tuvieron una HbA1c basal por encima del 9%; en estos pacientes el tratamiento con NovoMix® 30 en combinación con metformina dio lugar a un valor de HbA1c significativamente inferior que con metformina en combinación con sulfonilurea.

En un estudio, pacientes con diabetes tipo 2 insuficientemente controlados con agentes hipoglucemiantes orales solamente, fueron randomizados al tratamiento con NovoMix® 30 dos veces al día (117 pacientes) o con una dosis diaria de insulina glargina (116 pacientes). Luego de 28 semanas de tratamiento siguiendo la guía de dosificación indicada, la reducción media en HbA1c fue 2.8% con NovoMix® 30 (promedio en la línea de base = 9.7%). Con NovoMix® 30, 66% y 42% de los pacientes alcanzaron niveles por debajo de 7% y 6.5% respectivamente, y el promedio de glucosa plasmática en ayunas se redujo en alrededor de 7 mmol/l (de 14.0 mmol/l en la línea de base a 7.1 mmol/l).

En pacientes con diabetes Tipo 2, un meta-análisis demostró en total una reducción del riesgo de episodios hipoglucémicos nocturnos e hipoglucemia mayor con NovoMix® 30 comparado con insulina bifásica humana 30. El riesgo de episodios hipoglucémicos totales durante el día fue mayor en pacientes tratados con NovoMix® 30.

Población pediátrica: Se realizó un estudio clínico de 16 semanas de duración en 167 pacientes entre 10 y 18 años, que comparó el control de la glucemia postprandial de NovoMix® 30 relacionada con las comidas con insulina humana relacionada con las comidas /insulina humana bifásica 30 y NPH al momento de acostarse. La HbA1c promedio permaneció similar al valor basal a lo largo del estudio en ambos grupos de tratamiento y no hubo diferencias en la tasa de hipoglucemias en los pacientes tratados con NovoMix® 30 vs. insulina humana bifásica 30.

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

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

ORIGINAL



En un grupo más pequeño (54 pacientes) y población más joven (edades de entre 6 y 12 años), tratados (12 semanas en cada tratamiento) en un ensayo cruzado, doble ciego, la tasa de episodios hipoglucémicos y el aumento en la glucosa post prandial fue significativamente más baja con NovoMix® 30 comparado con la insulina humana bifásica 30. El valor final de HbA1c fue significativamente inferior en el grupo tratado con insulina humana bifásica 30 comparado al grupo tratado con NovoMix® 30.

Personas de edad avanzada: No se han investigado las propiedades farmacodinámicas de NovoMix® 30 en personas de edad avanzada. Sin embargo, se realizó un estudio de FC/FD cruzado, randomizado, doble ciego, que comparó la insulina aspártica con insulina humana soluble en pacientes de edad avanzada con diabetes tipo 2 (19 pacientes de 65-83 años de edad, edad promedio 70 años). Las diferencias relativas en las propiedades farmacodinámicas (GIR_{max} , $AUC_{GIR, 0-120 \text{ min}}$) entre la insulina aspártica y la insulina humana soluble en las personas de edad avanzada fueron similares a las observadas en pacientes sanos y en pacientes más jóvenes con diabetes.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

En la insulina aspártica, la sustitución del aminoácido prolina por ácido aspártico en la posición B28, reduce la tendencia a formar hexámeros en la fracción soluble de NovoMix® 30, como se observa con la insulina humana soluble. La insulina aspártica de la fase soluble de NovoMix® 30 comprende un 30% de la insulina total; ésta se absorbe más rápidamente de la capa subcutánea que el componente de insulina soluble desde la insulina humana bifásica. El restante 70% se presenta en forma cristalina como insulina aspártica cristalizada con protamina; ésta tiene un perfil de absorción prolongado similar al de la insulina humana NPH.

La concentración máxima de insulina en suero es, en promedio, un 50% más alta en promedio con NovoMix® 30 que con la insulina humana bifásica 30. El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima es, en promedio, la mitad del de la insulina humana bifásica 30.

En voluntarios sanos se alcanzó una concentración media máxima en suero de $140 \pm 32 \text{ pmol/l}$ aproximadamente 60 minutos después de una dosis subcutánea de $0,20 \text{ U/kg}$ de peso corporal. La vida media ($t_{1/2}$) promedio de NovoMix® 30, reflejando la velocidad de absorción de la fracción ligada a la protamina, fue de aproximadamente 8-9 horas. El retorno a los niveles basales de insulina en suero se observó a las 15-18 horas después de la inyección subcutánea. En los pacientes con diabetes tipo 2 la concentración máxima se alcanzó aproximadamente a los 95 minutos después de la inyección, y se midieron concentraciones superiores a cero durante no menos de 14 horas siguientes a la inyección.

Personas de edad avanzada: No se han investigado las propiedades farmacocinéticas de NovoMix® 30 en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática y renal: La farmacocinética de NovoMix® 30 no ha sido investigada en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Población pediátrica: La farmacocinética de NovoMix® 30 no se ha investigado en niños, adolescentes. Sin embargo, las propiedades farmacocinéticas y

Farm. Niños y adolescentes
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP:20628 MN:15552

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

STF Dic 2017 – NovoMix® 30 FlexPen® Versión local: 4.0
8-9674-00-063-1

IF-2018-39324298-APN-DECBR#ANMAT
Página 3 de 11

ORIGINAL



farmacodinámicas de la insulina aspártica soluble ha sido investigada en niños (6 – 12 años) y adolescentes (13 – 17 años) con diabetes tipo 1. La insulina aspártica fue rápidamente absorbida en los dos grupos de edad, con t_{max} similar al de los adultos. Sin embargo, la C_{max} fue diferente entre los grupos de edad destacando la importancia de la titulación individual de la insulina aspártica.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos con insulina aspártica no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

En ensayos *in vitro*, incluyendo los estudios de unión a la insulina, a los sitios del receptor IGF-1, así como los efectos sobre el crecimiento celular, el comportamiento de la insulina aspártica mostró ser muy similar al de la insulina humana. Los estudios mostraron también que la disociación de la unión de la insulina aspártica a los receptores de insulina es equivalente a la de la insulina humana.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis de NovoMix® 30 es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. Se recomienda realizar el monitoreo de la glucosa en sangre y ajustes de la dosis de insulina para lograr el control glucémico óptimo. En pacientes con diabetes tipo 2, NovoMix® 30 puede administrarse como monoterapia o en combinación con antidiabéticos orales, cuando la glucemia no se controla de forma adecuada con antidiabéticos orales solamente.

Cómo comenzar

Pacientes que nunca recibieron insulina:

En pacientes con diabetes tipo 2 la dosis inicial recomendada de NovoMix® 30 es de 6 U a la hora del desayuno y 6 U a la hora de la cena. Sin embargo, también puede iniciarse una vez por día con 12 U a la hora de la cena.

Cómo cambiar el tratamiento

Cuando se transfiere a un paciente del tratamiento con insulina humana bifásica a NovoMix® 30, se debe comenzar con la misma dosis y el mismo régimen. Luego, debe ajustarse la dosis en función de las necesidades individuales (ver El siguiente esquema para el ajuste de la dosis). Al igual que con todos los productos que contienen insulina, se recomienda efectuar un control estricto del nivel de glucosa durante el cambio y en las semanas iniciales de allí en adelante (ver Transferencia desde otros productos que contienen insulina).

Cómo intensificar la dosis

NovoMix® 30 puede intensificarse de una vez al día a dos veces al día. Cuando se usa NovoMix® 30 una vez al día, por lo general se recomienda pasar a la administración dos veces por día cuando se alcanzan las 30 unidades dividiendo la dosis en dosis iguales en el desayuno y la cena (50:50).

De NovoMix® 30 dos veces por día a tres veces por día:

La dosis de la mañana puede dividirse en dosis a administrarse por la mañana y en el horario de almuerzo (tres dosis diarias).

Farm. Valen
NOVO NORDISK PRESENTACIONES S.A.
CD. DIRECCIÓN TÉCNICA
RP: 20628 M. 15532

ALDO CHIARELLI
A. P. C. S. A.
M. 15532



Cómo ajustar la dosis

- Ajustar la dosis de NovoMix® 30 en base al nivel más bajo de glucosa en sangre antes de la comida de los tres días previos.
- Modificar siempre la dosis de la hora de la comida antes de la medición.
- El ajuste de la dosis puede efectuarse una vez por semana hasta alcanzar el nivel de HBA_{1c} deseado.
- En caso de haberse producido hipoglucemia durante estos días, la dosis no debe aumentarse.
- El ajuste de la dosis puede ser necesario en caso de que los pacientes aumenten su actividad física, modifiquen la dieta habitual o en el transcurso de una enfermedad concomitante.

El siguiente esquema para el ajuste de la dosis es recomendado:

Nivel de glucosa en sangre pre-prandial		Ajuste de dosis NovoMix® 30
<4.4 mmol/l	< 80 mg/dl	-2 U
4.4 – 6.1 mmol/l	80 – 110 mg/dl	0
6.2 – 7.8 mmol/l	111 – 140 mg/dl	+ 2 U
7.9 – 10 mmol/l	141 – 180 mg/dl	+ 4 U
> 10 mmol/l	> 180 mg/dl	+ 6 U

Poblaciones especiales

Al igual que con todos los productos que contienen insulina, en las poblaciones especiales el control de la glucosa debe intensificarse y la dosis de insulina aspártica debe ajustarse en base a las necesidades individuales.

Personas de edad avanzada:

NovoMix® 30 se puede utilizar en pacientes de edad avanzada; sin embargo, hay experiencia limitada con el uso de NovoMix® 30 en combinación con antidiabéticos orales en pacientes mayores de 75 años de edad.

Insuficiencia renal o hepática:

La insuficiencia renal o hepática puede reducir los requerimientos de insulina del paciente.

Población pediátrica:

NovoMix® 30 puede utilizarse en niños y adolescentes a partir de los 10 años de edad cuando se prefiere la insulina premezclada. Existen datos clínicos limitados sobre niños cuya edad está comprendida entre los 6 y los 9 años (ver Propiedades Farmacodinámicas).

No hay información disponible sobre el uso de NovoMix® 30 en niños menores de 6 años.

Método de administración

NovoMix® 30 sólo se administra por vía subcutánea. NovoMix® 30 no debe administrarse por vía endovenosa, ya que puede provocar hipoglucemia severa. Debe evitarse la administración intramuscular. NovoMix® 30 no debe utilizarse en bombas de infusión de insulina.

NovoMix® 30 se administra por vía subcutánea mediante una inyección en el muslo o en la pared abdominal. En caso de ser conveniente, se puede utilizar la región glútea o deltoidea. Los sitios de inyección siempre deben rotarse dentro de

Farm. Valeria W. S. S. S.
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTOR GENERAL
MP-23628/17-155622

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

ORIGINAL



una misma región a fin de reducir el riesgo de lipodistrofia. Al igual que con todos los productos que contienen insulina, la duración de la acción variará de acuerdo con la dosis, el sitio de la inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura y el nivel de actividad física.

NovoMix® 30 tiene un inicio de acción más rápido que la insulina humana bifásica y en general debe administrarse inmediatamente antes de una comida. Cuando sea necesario, NovoMix® 30 puede administrarse inmediatamente después de una comida.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver Excipientes)

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS ESPECIALES PARA SU USO

Antes de viajar a diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar con su médico ya que esto puede significar que el paciente tenga que recibir la insulina y las comidas a distintas horas.

Hiper glucemia (alto nivel de azúcar en sangre)

El uso de dosis inadecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, puede conducir a hiper glucemia y a cetoacidosis diabética.

Por lo general, los primeros síntomas de hiper glucemia se desarrollan en forma gradual a lo largo de un período de horas o días. Incluyen sed, mayor frecuencia de micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad bucal, pérdida del apetito así como también aliento con olor a acetona. En la diabetes tipo 1, los eventos hiper glucémicos no tratados eventualmente pueden producir cetoacidosis diabética, que es potencialmente letal.

Hipoglucemia (bajo nivel de azúcar en sangre)

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no programado pueden dar lugar a una hipoglucemia. En caso de que la dosis de insulina sea demasiado alta en relación con el requerimiento de insulina, puede producirse hipoglucemia (ver Reacciones Adversas y Sobredosis).

En comparación con la insulina humana bifásica, NovoMix® 30 puede tener un efecto hipoglucémico más pronunciado hasta 6 horas después de la inyección. Esto puede ser compensado en cada paciente individual, a través de un ajuste de la dosis de insulina y/o la ingesta de comida.

Los pacientes con buen control de glucemia, conseguido por ejemplo mediante una terapia insulínica intensiva, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de aviso de hipoglucemia y es necesario advertirlos de esta situación. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

Un estricto control de los niveles de glucosa puede aumentar el potencial de los episodios hipoglucémicos y con ello requerir una atención especial durante la intensificación de dosis como se menciona en Posología.

NovoMix® 30 debe administrarse en relación inmediata con una comida. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades concomitantes o que reciben tratamiento con otros medicamentos, en los que puede esperarse una absorción retardada del alimento.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, suelen aumentar la necesidad de insulina del paciente. Enfermedades concomitantes en el hígado, riñón o que afecten las glándulas adrenal, pituitaria o tiroidea, pueden necesitar

Farm. Valeria Wilber
NOVO NORDISK PHARMASCO, S.A.
COORDINADORA TÉCNICA
IMP. 230628 ATX:15592

ALDO A. CHIARELLI
APLICADOR
NOVO NORDISK PHARMASCO, S.A.

STF Dic 2017 - NovoMix® 30 FlexPen® Versión local: 4.0
8-9674-00-063-1

IF-2018-39324298-APN-DECBR#ANMAT
Página 6 de 11

ORIGINAL



Hipoglucemiantes orales, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), salicilatos, anabólicos esteroideos 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 betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retrasar la recuperación de una hipoglucemia.

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

Octreotida/lanreotida pueden tanto aumentar como disminuir los requerimientos de insulina.

Embarazo y lactancia

Existe limitada experiencia clínica con NovoMix® 30 en el embarazo. Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina aspártica y la insulina humana en cuanto a embriotoxicidad y teratogenicidad. En general se recomienda un control más intenso de la glucosa en sangre y el monitoreo de la mujer embarazada con diabetes durante todo el embarazo y cuando se contemple la posibilidad de un embarazo. Por lo general, los requerimientos de insulina disminuyen en el primer trimestre y aumentan luego durante el segundo y el tercer trimestre. Después del parto, la necesidad de insulina normalmente vuelve rápidamente a los valores previos al embarazo.

No hay restricciones sobre el tratamiento con NovoMix® 30 durante la lactancia. El tratamiento con insulina de la madre que está en período de lactancia no presenta riesgos para el bebé. Sin embargo, probablemente haya que ajustar la dosis de NovoMix® 30.

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 implicar riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (por ej. conducir automóviles o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen u operan maquinaria. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una reducida o nula capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir u operar maquinaria en estas circunstancias.

REACCIONES ADVERSAS

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas en los pacientes que utilizan NovoMix® 30 se deben principalmente al efecto farmacológico de la insulina.

La reacción adversa informada con mayor frecuencia durante el tratamiento es la hipoglucemia. Las frecuencias de la hipoglucemia varían según la población de pacientes, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, ver la sección c.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas a continuación.

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

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

STF Dic 2017 – NovoMix® 30 FlexPen® Versión local: 4.0
8-9674-00-063-1

IF-2018-39324298-APN-DECBR#ANMAT
Página 8 de 11



Al comienzo del tratamiento con insulina, pueden presentarse anomalías de refracción, edema y reacciones en el sitio de la inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y prurito en el sitio de la inyección). Estas reacciones en general son de carácter transitorio. Una rápida mejoría del control del nivel de glucosa en sangre puede estar asociada a neuropatía dolorosa aguda, que con frecuencia es reversible. La intensificación de la terapia con insulina con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporario de la retinopatía diabética, mientras que el mejor control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresiones de la retinopatía diabética.

b. Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se basan en los datos de estudios clínicos y están clasificadas de acuerdo con la clase de sistema de órganos MedDRA. Las características de la frecuencia se definen de acuerdo con 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 ($< 1/10.000$); No conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune	Poco frecuente - Urticaria, sarpullido, erupciones
	Muy rara - Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente - Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Rara - Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos en los ojos	Poco frecuente - Trastornos de la refracción
	Poco frecuente - Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente - Lipodistrofia*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Poco frecuente - Reacciones en el sitio de inyección
	Poco frecuente - Edema

* Ver sección c.

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacción anafiláctica

La aparición de reacciones generalizadas de hipersensibilidad (que incluyen sarpullido cutáneo generalizado, prurito, sudoración, malestar gastrointestinal, edema angioneurótico, dificultades para respirar, palpitaciones y disminución de la presión arterial) es muy rara pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa informada con mayor frecuencia es la hipoglucemia. Puede presentarse si la dosis de insulina es demasiado alta respecto de la necesidad de insulina. La hipoglucemia severa puede causar inconciencia y/o convulsiones y puede dar origen a un deterioro temporario o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia en general se presentan de manera repentina. Pueden incluir sudoración fría, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión,

Farm. Valeria Wilberg
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CAJ. DIRECTORA TECNICA
TEL: 0033 11 411552

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

ORIGINAL



dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones.

En los estudios clínicos, la frecuencia de hipoglucemia varió según la población de pacientes, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los estudios clínicos, los índices generales de hipoglucemia no difirieron entre los pacientes tratados con insulina aspártica en comparación con la insulina humana.

Lipodistrofia

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

SOBREDOSIS

En el caso de la insulina no es posible definir la sobredosis de forma específica. Sin embargo, se puede desarrollar una hipoglucemia en fases secuenciales si el paciente recibe dosis superiores a sus requerimientos:

- Los episodios hipoglucémicos leves pueden tratarse con administración oral de glucosa o productos de alto contenido en azúcar. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes diabéticos lleven siempre productos que contengan azúcar.
- Los episodios hipoglucémicos severos con pérdida de conocimiento se pueden tratar con glucagón (0,5 - 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea, por una persona entrenada o bien con glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional médico. Además debe administrarse glucosa intravenosa si el paciente no responde al glucagón en 10-15 minutos.

Se recomienda la administración oral de hidratos de carbono al paciente una vez recuperada la conciencia, para evitar una recaída.

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

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

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

Opcionalmente otros centros de intoxicación.

CONSERVACIÓN

Conservación cuando no está en uso:

Conservar en heladera (2°C - 8°C) Mantener alejado del elemento refrigerador.

No congelar.

La fecha de vencimiento está impresa en la etiqueta y la caja.

Después de retirar NovoMix® 30 FlexPen® de la heladera, se recomienda dejar que NovoMix® 30 FlexPen® llegue a temperatura ambiente antes de resuspender la insulina según las instrucciones para utilizarlo por primera vez.

Conservación durante el uso o cuando se lleva como repuesto:

El NovoMix® 30 FlexPen® que se esté utilizando o se lleve como repuesto no se conservará en la heladera. Se lo puede mantener a temperatura ambiente (por debajo de 30°C) hasta 4 semanas.

Mantener el FlexPen® en el envase de venta para protegerlo de la luz.

NovoMix® 30 debe estar protegido del calor y la luz excesivos.

Precauciones especiales para el desecho y otras manipulaciones

No se deben compartir las agujas y NovoMix® 30 FlexPen®. No se debe rellenar el cartucho.

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA S.P.A.
COORDINADORA TÉCNICA
M.P. 00528 47113302

ALDO A. CHIARELLI
APROBADO
NOVO NORDISK PHARMA S.P.A.

STF Dic 2017 - NovoMix® 30 FlexPen® Versión local: 4.0
8-9674-00-063-1

IF-2018-39324298-APN-DECBR#ANMAT
Página 10 de 11

ORIGINAL



No se debe utilizar NovoMix® 30 si el líquido resuspendido no se ve uniformemente blanco y turbio.

Se debe recomendar al paciente la necesidad de resuspender la suspensión de NovoMix® 30 FlexPen® inmediatamente antes de usar.

No se debe utilizar NovoMix® 30 si éste fue congelado.

Se debe recomendar al paciente que deseche la aguja después de cada inyección.

PRESENTACIÓN DE VENTA

Envases conteniendo 5 lapiceras prellenadas FlexPen® de 3 ml.

3 ml de suspensión en cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutilo) y un cierre de goma (bromobutilo/isopreno) contenido en una lapicera descartable prellenada multidosis hecha de polipropileno, en un estuche. El cartucho contiene una bolita de vidrio para facilitar la resuspensión.

MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Disposición N°.....

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.507

Importado por:

NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.

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

Te.: 5198-6686

Director Técnico: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico

Elaborado por:

NOVO NORDISK PRODUCTION SAS

45, Avenue D´Orleans

F-28000, Chartres, Francia.

NovoMix®, FlexPen®, NovoFine® y NovoTwist® son marcas registradas propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca

©2018

Novo Nordisk A/S

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP 20648 MN 15652

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



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-39324298-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Agosto de 2018

Referencia: PROSPECTO NOVOMIX

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.14 16:45:06 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.14 16:45:07 -03'00'

ORIGINAL



Proyecto de Información para el paciente

NovoMix® 30 FlexPen® Insulina Aspártica Bifásica

Insulina aspártica soluble 30% e Insulina aspártica cristalizada con protamina 70%
Suspensión inyectable 100 U/ml en lapicera prellenada

Venta Bajo Receta

Industria Francesa

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

- Conserve este prospecto, puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene preguntas adicionales por favor consulte a su médico, enfermera o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha indicado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas. Puede hacerles mal aunque los síntomas sean iguales a los suyos.
- Si tiene alguno de los efectos adversos infórmelo a su médico, enfermera o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto no listado en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es NovoMix® 30 y para qué se usa?
2. Antes del uso de NovoMix® 30
3. ¿Cómo usar NovoMix® 30?
4. Posibles efectos adversos
5. ¿Cómo almacenar NovoMix® 30?
6. Información adicional

1. ¿Qué es NovoMix® 30 y para qué se usa?

NovoMix® 30 es una insulina moderna (análogo de insulina) con efecto de acción rápida e intermedia, en una proporción 30/70. Las insulinas modernas son versiones mejoradas de la insulina humana.

NovoMix® 30 se utiliza para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus (diabetes) que requieran insulina. La diabetes mellitus es una enfermedad donde su cuerpo no produce la cantidad de insulina necesaria para controlar el nivel de azúcar en sangre.

NovoMix® 30 puede utilizarse en combinación con antidiabéticos orales.

NovoMix® 30 comienza a bajar su nivel de azúcar en sangre 10 a 20 minutos después de la administración, su efecto máximo sucede entre 1 y 4 horas, y el efecto dura hasta 24 horas.

2. Antes del uso de NovoMix® 30

No use NovoMix® 30

- ▶ **Si es alérgico (hipersensible)** a la insulina aspártica o a cualquiera de los demás ingredientes de NovoMix® 30 (vea 6° Información adicional).
- ▶ **Si sospecha que una hipoglucemia** (nivel bajo de azúcar en sangre) está comenzando (Vea 3° Cómo usar NovoMix® 30).
- ▶ **En las bombas de infusión de insulina.**
- ▶ **Si FlexPen® se ha caído, dañado o golpeado.**

Farm. Vateria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTOR TÉCNICA
MP:20628 18-9674-90-010-1

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

STF Dic 2016 - NovoMix® 30 FlexPen® Versión local: 3.0 IF-2018-39324409-4-1-DEC-16-ANMAT

ORIGINAL



¿Cómo almacenar NovoMix® 30?).

- ▶ **Si la insulina resuspendida no tiene un aspecto blanco y turbio uniforme.**
- ▶ **Si, tras la resuspensión, se observan grumos** de material o partículas blancas sólidas pegadas en el fondo o en la pared del cartucho.

Antes de utilizar NovoMix® 30:

- ▶ **Revise la etiqueta para asegurarse** de que está usando el tipo de insulina correcto.
- ▶ **Utilice siempre una aguja nueva** para cada inyección, a fin de evitar que se produzca contaminación.
- ▶ **Las agujas y NovoMix® 30 FlexPen® no deben compartirse.**

Tenga cuidado especial con NovoMix® 30

- ▶ **Si tiene problemas** con sus riñones o hígado, o con sus glándulas adrenal, pituitaria o tiroideas.
- ▶ **Si está ejercitándose** más de lo habitual o si quiere cambiar su dieta habitual, dado que ello 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 está planeando tal viaje.

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. Por favor informe a su médico si está tomando, o si recientemente tomó algún otro medicamento aparte de NovoMix® 30, inclusive aquellos de venta libre. A continuación se indican los medicamentos más comunes que pueden afectar su tratamiento con insulina.

Su nivel de glucosa en sangre puede bajar (hipoglucemia) si toma alguno de los siguientes medicamentos:

- ▶ Otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.
- ▶ Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (utilizados para tratar la depresión).
- ▶ Betabloqueantes (empleados para tratar la presión arterial alta).
- ▶ Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (utilizados para tratar determinados problemas cardíacos o la presión arterial alta).
- ▶ Salicilatos (utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre).
- ▶ Esteroides anabólicos (como testosterona).
- ▶ Sulfonamidas (utilizadas para tratar infecciones).

Su nivel de glucosa en sangre puede subir (hiperglucemia) si toma alguno de los siguientes medicamentos:

- Anticonceptivos orales (píldoras anticonceptivas).
- Tiazidas (utilizadas para tratar la presión arterial alta o la retención de líquido excesiva).
- Glucocorticoides (como la cortisona utilizada para tratar las inflamaciones).
- Hormonas tiroideas (utilizadas para tratar las alteraciones de la glándula tiroideas).
- Simpaticomiméticos (como epinefrina [adrenalina], salbutamol o terbutalina, utilizados para tratar el asma).

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MF. 20628 MN. 5752
8-9674-90-010-1

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

Dic 2016 - NovoMix® 30 FlexPen® Versión local: 3.0 MF 20 8-3932440 Párrafo 2 DEC BR#ANMAT

ORIGINAL



- Hormona de crecimiento (medicamentos para estimular el crecimiento esquelético y somático que influyen profundamente en los procesos metabólicos del cuerpo).
- Danazol (medicamento que actúa sobre la ovulación).

Octreotida y Lanreotida (utilizados para el tratamiento de la acromegalia, una rara alteración hormonal que afecta normalmente a personas de mediana edad, causada por una producción excesiva de hormona de crecimiento por parte de la glándula pituitaria) pueden aumentar o reducir el nivel de glucosa en sangre.

Los betabloqueantes (utilizados para tratar la presión arterial alta) pueden debilitar o suprimir por completo los primeros síntomas de advertencia que ayudan a reconocer una hipoglucemia.

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

Algunos pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 de larga duración y cardiopatía o accidente cerebrovascular previo que han recibido tratamiento con tiazolidinedionas en combinación con insulina pueden desarrollar insuficiencia cardíaca. Informe a su médico lo antes posible si experimenta síntomas de insuficiencia cardíaca, como dificultad para respirar inusual, aumento rápido de peso o hinchazón localizada (edema).

Ingesta de alcohol y uso de NovoMix® 30

Si toma alcohol, sus necesidades de insulina pueden cambiar dado que su nivel de azúcar en sangre puede aumentar o disminuir. Se recomienda un monitoreo cuidadoso.

Embarazo y Lactancia

Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

Si está planeando un embarazo o si está embarazada por favor contacte a su médico para seguir sus consejos. La experiencia clínica con insulina aspártica durante el embarazo es limitada. Su dosis puede necesitar un cambio durante su embarazo y luego del parto. Controle su diabetes cuidadosamente, particularmente para prevenir hipoglucemia dado que es importante para la salud de su bebe. No hay restricciones en el tratamiento con NovoMix® durante la lactancia.

Manejo y uso de maquinarias

Si su nivel de azúcar en sangre es bajo o alto, su concentración y capacidad de reacción pueden verse afectadas y por lo tanto su capacidad de conducir u operar maquinaria. Tenga en cuenta que puede arriesgarse y arriesgar a otros. Por favor pregunte a su médico si puede conducir un auto u operar maquinaria:

- Si tiene hipoglucemias frecuentes.
- Si se le dificulta reconocer la hipoglucemia.

3. ¿Cómo usar NovoMix® 30?

Dosificación y cuándo administrar su insulina

Converse sobre sus necesidades de insulina con su médico y enfermera. Siempre utilice NovoMix® 30 FlexPen® como le indicó su médico y siga sus instrucciones cuidadosamente.

Farm. Valeria Willberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP:20628 NH.13332

STF Dic 2016 - NovoMix® 30 FlexPen® Versión local: 3.0
8-9674-90-010-1

ALDO CHIARELLI
ASISTENTE
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
F-2018-3932440-9

ORIGINAL



Si su médico le ha cambiado el tipo o marca de insulina, su dosis puede tener que ser ajustada por su médico. No cambie de insulina a menos que su médico que se lo indique.

Ingiera una comida o aperitivo que contenga carbohidratos dentro de los 10 minutos posteriores a la inyección para evitar una hipoglucemia. NovoMix® 30 suele ser administrado inmediatamente antes de la comida. Si es necesario, puede ser administrado poco después de la comida.

Uso en niños

NovoMix® 30 puede usarse en niños y adolescentes de 10 años en adelante cuando se prefiera insulina premezclada. Existen datos clínicos limitados para niños de entre 6 y 9 años. No hay información disponible del uso de NovoMix® 30 en niños menores de 6 años de edad.

Uso en grupo de pacientes especiales

Si tiene función renal o hepática reducida, o si es mayor a 65 años de edad, necesita revisar su nivel de azúcar en la sangre con mayor regularidad y discutir cambios en su dosis de insulina con su médico.

Cómo y dónde inyectarse

NovoMix® 30 es para inyección bajo la piel (subcutánea). Nunca debe inyectar la insulina directamente en una vena (intravenosa) o músculo (intramuscular). Siempre varíe los sitios de inyección dentro de la misma área de la piel. Esto reduce el riesgo de desarrollar bultos o marcas en la piel (vea 4 *Posibles efectos adversos*). Las mejores áreas para aplicarse usted mismo una inyección son: parte frontal de su cintura (abdomen); sus nalgas; parte frontal de sus muslos o parte superior de los brazos. Su insulina actuará más rápidamente si la inyecta alrededor de la cintura. Siempre mida su nivel de azúcar en sangre con regularidad.

Cómo manejar NovoMix® 30 FlexPen®

Lea las Instrucciones de Uso de NovoMix® 30 FlexPen® incluidas en el estuche cuidadosamente. Debe utilizar la lapicera como está descrito en las Instrucciones de Uso.

Si se administra más insulina de la que debe

Si se administra demasiada insulina, su nivel de azúcar en sangre estará muy bajo (Esto se conoce como Hipoglucemia).

Esto también puede suceder si:

- Come muy poco u omite una comida
- Hace más ejercicio de lo usual
- Bebe alcohol (ver *Ingesta de alcohol y uso de NovoMix® 30* en la sección 2)

Los signos de advertencia de una hipoglucemia pueden aparecer repentinamente, y pueden incluir: sudor frío, piel fría y pálida, dolor de cabeza, pulsaciones cardíacas rápidas, náusea, apetito excesivo, alteraciones temporales en la visión, somnolencia, cansancio y debilidad inusuales, nerviosismo o temblor, ansiedad, confusión y dificultad para concentrarse.

Si siente que se acerca una hipoglucemia, consuma un bocadillo con un alto contenido de azúcar y mida su nivel de azúcar en sangre.

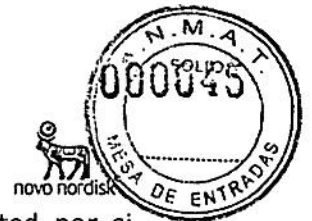
Si su nivel de azúcar en sangre es muy bajo, ingiera tabletas de glucosa o una comida azucarada (caramelos, bizcochos, jugo de frutas), luego descanse. Siempre

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

ALDO CHIARELLI
APROBADO

STF Dic 2016 - NovoMix © 30 FlexPen® Versión local: 3.0 - 8-9674-90-010-1 - IF-2018-39324409-ANMAT

ORIGINAL



lleve tabletas de glucosa, caramelos, bizcochos o jugo de fruta con usted por si acaso lo necesita.

Cuando desaparezcan los síntomas de la hipoglucemia o cuando el nivel de azúcar en sangre se estabilice, continúe su tratamiento con insulina de forma habitual.

Avise a personas relevantes que tiene diabetes y cuáles son las consecuencias, incluyendo el riesgo de desmayarse (quedar inconsciente) debido a una hipoglucemia. Avise a las personas relevantes que si se desmaya deben girarlo a un lado y buscar ayuda médica inmediatamente. No le deben dar ningún alimento o bebida. Esto podría asfixiarlo.

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

- ▶ Si la hipoglucemia severa no es tratada, puede provocar daño cerebral (temporal o permanente) e incluso la muerte.
- ▶ Si tiene un nivel tan bajo de azúcar en sangre que pierde el conocimiento, si ha necesitado una inyección de glucagón o si ha experimentado 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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.
Opcionalmente otros centros de intoxicación.

Si olvida administrar su Insulina

Si olvida administrar su insulina, su nivel de azúcar en sangre puede volverse muy alto (esto se llama hiperglucemia).

Esto también puede suceder si:

- No se ha administrado suficiente insulina.
- Se ha administrado menos insulina de la que requiere repetidamente o deja de administrarse insulina.
- Tiene una infección o fiebre.
- Come más de lo habitual.
- Hace menos ejercicio de lo habitual.

Las señales de advertencia aparecen gradualmente. Éstas 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 frutado (acetona). Estos pueden ser signos de una condición muy seria llamada cetoacidosis diabética (acumulación de ácido en la 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 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.

Si deja de administrar su insulina

Farm. Valeria Wilberger
NOVA NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IMP:20628

ALDO A. CHIARELLI
FARM. VALERIA WILBERGER S.A.

© 2016 - NovoMix® 30 FlexPen® Versión local: 3.0
8-9674-90-010-1

IF-2018-39324409-40-10-DEC-18#ANMAT

ORIGINAL



niveles de glucosa en sangre mejoran muy rápido, la retinopatía puede empeorar. Consulte a su médico.

Efectos adversos raros

Neuropatía dolorosa (dolor debido a daño en los nervios). Si sus niveles de glucosa en sangre mejoran muy rápido, puede presentarse dolor relacionados a los nervios – esto se llama neuropatía dolorosa aguda y generalmente es transitoria.

Efectos adversos muy raros

Reacción alérgica grave a NovoMix® 30 o a cualquiera de sus componentes (denominada reacción alérgica generalizada). Consulte también la advertencia del apartado 2 *Antes del uso de NovoMix® 30*.

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

5 ¿Cómo almacenar NovoMix® 30?

No use NovoMix® 30 después de la fecha de vencimiento impresa en la etiqueta y el estuche de FlexPen®, luego del "Vence". La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

NovoMix® 30 FlexPen® que no esté en uso debe almacenarse en heladera (2°C a 8°C), lejos del elemento de enfriamiento. No congelar.

NovoMix® 30 FlexPen® que esté en uso o que se lleva como repuesto no se debe mantener en heladera. Después de retirar NovoMix® 30 FlexPen® de la heladera, se debe resuspender la insulina como le fue indicado cada vez que use un nuevo FlexPen®. Vea *Instrucciones de Uso*. Puede llevarlo consigo y mantenerlo a temperatura ambiente (debajo de 30° C) durante 4 semanas.

Mantenga siempre el capuchón de su lapicera FlexPen® colocada cuando no la esté usando a fin de protegerla de la luz.

NovoMix® 30 FlexPen® debe ser protegida del calor excesivo y de la luz.

Los medicamentos no deben ser desechados en las cañerías de agua o junto con los desechos domiciliarios. Consulte a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no requiera. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6 Información adicional

Qué contiene NovoMix® 30?

- **El principio activo** es insulina aspártica. NovoMix® 30 es una mezcla que consiste en 30% de insulina aspártica en una fracción soluble y 70% de insulina aspártica cristalizada con protamina. 1 ml contiene 100 U de insulina aspártica. Cada lapicera prellenada contiene 300 U de insulina aspártica en 3 ml de suspensión para inyección.
- **Los otros ingredientes** son glicerol, fenol, metacresol, cloruro de zinc, cloruro de sodio, fosfato disódico dihidratado, sulfato de protamina, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua para inyectables.

Aspecto del NovoMix® 30 y contenido de las presentaciones

NovoMix® 30 se presenta como una suspensión blanca en lapiceras prellenadas. El cartucho contiene una bola de vidrio para facilitar la resuspensión. Después de la resuspensión, el líquido tendrá un aspecto uniformemente blanco y turbio.

No use la insulina si su apariencia no es blanca y turbia de manera uniforme después de la resuspensión.

Presentación de venta: 5 lapiceras prellenadas de 3ml.

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.
SO-DIRECTORA TÉCNICA
MP.20628 MN:15552
STF Dic 2016 – NovoMix® 30 FlexPen®
8-9674-90-010-1

ALDO CHIARELLI

APD. ERADO

STF Dic 2016 – NovoMix® 30 FlexPen® Versión local: 3.0
8-9674-90-010-1

ORIGINAL



MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL 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° 50.507

Importado por:

NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.

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

Te.: 5198-6686

Director Técnico: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico

Servicio de Atención al Cliente:

0800-345-NOVO(6686)

atencioncli@novonordisk.com

Elaborado por:

NOVO NORDISK PRODUCTION SAS

45, Avenue D'Orleans


F-28000, Chartres, Francia.

NovoMix®, FlexPen®, NovoFine® y NovoTwist® son marcas registradas propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca

©2018

Novo Nordisk A/S


Fanny Valeria Wilherger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MF-20628 NN 15332


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

ORIGINAL

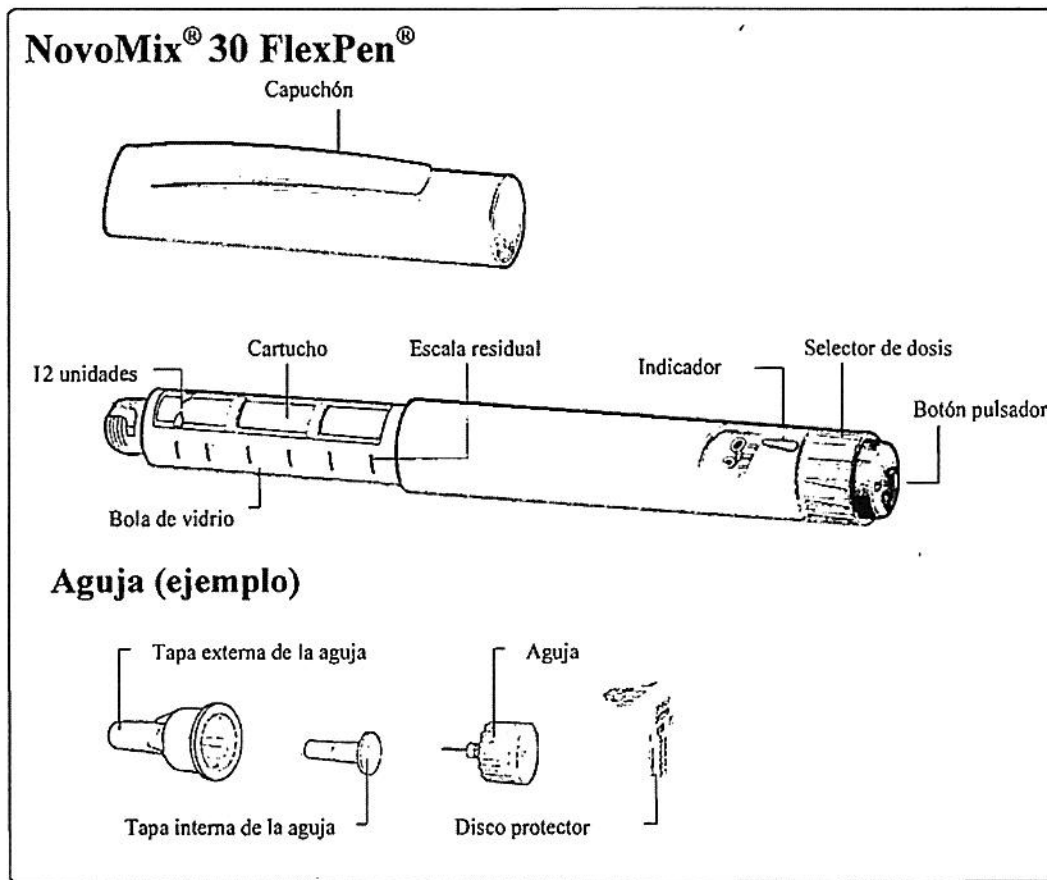


Instrucciones de Uso de NovoMix® 30 Suspensión inyectable en lapicera prellenada FlexPen®

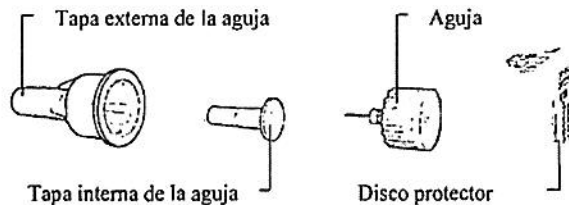
Por favor, lea las siguientes instrucciones cuidadosamente antes de utilizar su FlexPen®. Si no sigue las instrucciones cuidadosamente, puede recibir muy poca o demasiada insulina, lo que puede llevar a un nivel de azúcar en sangre muy bajo o muy alto.

Su FlexPen® es una lapicera prellenada dosificadora de insulina:

- Puede seleccionar dosis de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad.
- FlexPen® está diseñado para ser utilizado con agujas descartables NovoFine® o NovoTwist® de hasta 8 mm de longitud.
- Siempre lleve un dispositivo de administración de insulina en caso de que su FlexPen® se pierda o rompa.



Aguja (ejemplo)



Cuidados de la lapicera

- Su FlexPen® debe ser manejado con cuidado. Si se deja caer, dañar o aplastar, existe riesgo de pérdida de insulina. Esto puede generar dosificación inexacta, lo que puede llevar a niveles de azúcar muy altos o muy bajos.
- Puede limpiar el exterior de su lapicera FlexPen® con un algodón embebido en alcohol. No lo enjuague, lave o lubrique ya que esto puede dañar la lapicera.

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

ALDO A. CHIARELLI
APODERADO

STF Dic 2016 - NovoMix® 30 FlexPen® Versión local: 3.0. NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A. 3032440924119 DEC 16 #ANMAT 8-9674-90-010-1



➤ **No rellene su FlexPen®**

Resuspensión de su insulina

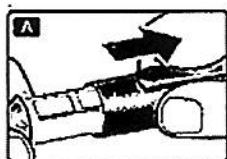
A

Controle el nombre y color de la etiqueta de su lapicera para asegurarse de que contiene el tipo correcto de insulina. Esto es especialmente importante si usted se administra más de un tipo de insulina. Si usted se administra un tipo de insulina incorrecto, su nivel de azúcar en sangre puede aumentar o disminuir demasiado.

Cada vez que utiliza una lapicera nueva

Deje que la insulina adquiera temperatura ambiente antes de usarla. Esto permite que se resuspenda más fácilmente.

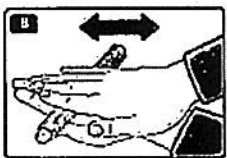
Quite el capuchón de la lapicera.



B

Antes de su primera inyección con un FlexPen® nuevo, debe resuspender la insulina:

Gire la lapicera entre las palmas de las manos 10 veces – Es importante que la lapicera se mantenga en posición **horizontal** (paralela al suelo).



C

Luego mueva la lapicera hacia arriba y hacia abajo 10 veces entre las dos posiciones como se muestra, con el objetivo de que la **bolita de vidrio** se mueva de un extremo al otro del cartucho.

Repita el procedimiento de giro y de movimiento hasta que el líquido aparezca uniformemente blanco y turbio.

Para cada inyección siguiente

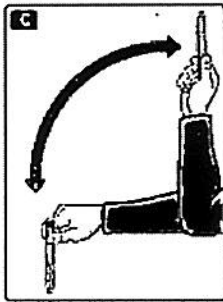
Mueva la lapicera de arriba hacia abajo al menos 10 veces hasta que el líquido aparezca uniformemente blanco y turbio.

- Siempre asegúrese de que ha resuspendido la insulina antes de cada inyección. Esto reduce el riesgo de niveles de azúcar en sangre muy altos o bajos. Luego de resuspender la insulina, complete todos los siguientes pasos sin demora.

Farm. Valeria Wilberger
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
 CO-DIRECTORA TECNICA
 RFP-201528174 13552

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

ORIGINAL



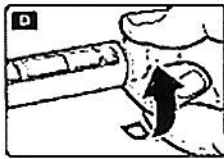
Δ Siempre verifique que queden al menos **12 unidades de insulina** en el cartucho para permitir la resuspensión. Si hubiese menos de 12 unidades remanentes en el cartucho use un nuevo FlexPen®. En la escala residual están marcadas las 12 unidades. Vea la imagen grande encima de estas instrucciones.

Δ No utilice la lapicera si la insulina **resuspendida** no luce **uniformemente blanca y turbia**.

Colocación de una aguja

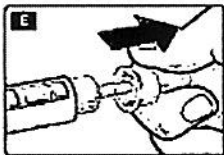
D

Tome una aguja nueva y retire el disco protector. Enrosque la aguja recta y firmemente en su FlexPen®.



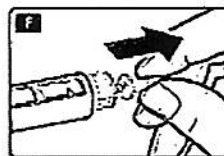
E

Retire la tapa externa de la aguja y consérvela para más tarde.



F

Retire la tapa interna de la aguja y deséchela. Nunca intente colocar nuevamente la tapa interna en la aguja. Puede pincharse con la aguja.



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

Δ Siempre tenga cuidado de no doblar ni dañar la aguja antes del uso.

Farm. Valerio Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP-20628 B.M. 15552

ALDO A. CHIARELLI
P. DERADO

STF Dic 2016 - NovoMix ® 30 FlexPen® Versión local: 3.0
8-9674-90-010-1

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
IF-2018-39324409-1-10-DEC-18-ANMAT

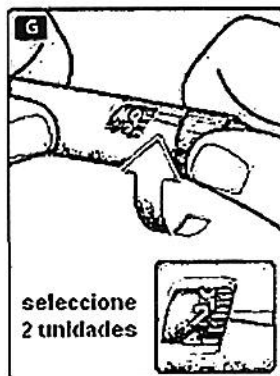
Controlar el flujo de insulina

Previo a cada inyección, se pueden acumular pequeñas cantidades de aire en el cartucho durante el uso normal.

Para evitar la inyección de aire y asegurar la dosificación correcta:

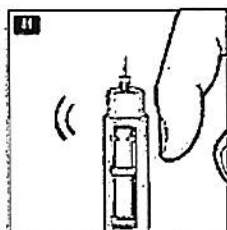
G

Gire el selector de dosis marcando 2 unidades



H

Sostenga su FlexPen® con la aguja apuntando hacia arriba, aplique ligeros golpes al cartucho con sus dedos unas cuantas veces, para hacer que cualquier burbuja de aire se acumule en la parte superior del cartucho.



I

Manteniendo la aguja hacia arriba, oprima el botón hasta el tope. El selector de dosis regresará a cero.

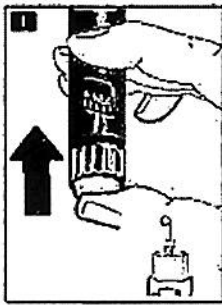
Debería aparecer una gota de insulina en la punta de la aguja. Si no, cambie la aguja y repita el procedimiento no más de 6 veces.

Si todavía no aparece una gota de insulina, la lapicera está defectuosa y no debe ser usada.

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
BTP-20628 T.M. 15562

ANITA CHIARELLI
AGENCIADO
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

ORIGINAL



Δ Siempre asegúrese de que una gota de insulina aparezca en la punta de la aguja antes de inyectarse. Esto asegura que la insulina fluye. Si no aparece una gota, no se inyectará insulina, aunque el selector de dosis se mueva. Esto puede indicar una aguja bloqueada o dañada.

Δ Siempre verifique el flujo antes de inyectarse. Si no verifica el flujo, puede recibir muy poca o nada de insulina. Esto puede llevar a niveles de azúcar muy altos.

Selección de la dosis

Controle que el selector de dosis se encuentre en cero.

J

Gire el selector de dosis hasta seleccionar la cantidad de unidades que necesita inyectar.

La dosis **puede ser corregida** hacia arriba o abajo girando el selector de dosis en cualquiera de las dos direcciones hasta alinear el número de dosis correcto con el puntero. Cuando gire el selector de dosis, tenga cuidado de no presionar el botón pulsador, ya que puede salir insulina.

No puede seleccionar una dosis mayor que el número de unidades restantes en el cartucho.



Δ Antes de inyectarse la insulina, siempre use el selector de dosis y el indicador para ver cuántas unidades ha seleccionado.

Δ No cuente los clicks de la lapicera. Si selecciona y se inyecta una dosis incorrecta, su nivel de azúcar en sangre puede elevarse o disminuir demasiado. No use la escala residual, ya que solo muestra aproximadamente cuanta insulina queda en su lapicera.

Farm. Valeria Willberg
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP.20628 MON.15552

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

STF Dic 2016 - NovoMix® 30 FlexPen® Versión local: 3.0
8-9674-90-010-1

IF-2018-39324409-APN-DEC13-#ANMAT



Aplicación de la inyección

Inserte la aguja en su piel. Use la técnica de inyección recomendada por su médico o enfermera.

K

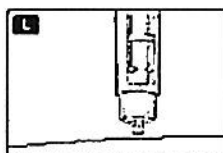
inyecte la dosis presionando el botón pulsador totalmente hasta que el 0 se alinee con el indicador. Tenga cuidado de presionar el botón solamente al momento de inyectarse.

Girando el selector de dosis no se inyecta insulina.



L

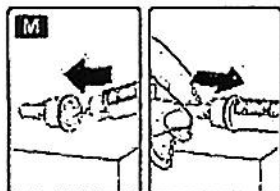
- Mantenga el **botón pulsador totalmente oprimido** y deje la aguja bajo la piel por **al menos 6 segundos**. Esto asegura la administración de la dosis completa.
- Retire la aguja de la piel, luego libere el botón pulsador que estaba presionando.
- Siempre asegúrese que el selector de dosis regrese a 0 luego de la inyección. Si el selector de dosis se frena antes de regresar a 0, no se ha administrado la dosis completa, lo que puede llevar a niveles de azúcar en sangre muy altos o muy bajos.



M

Guíe la punta de la aguja dentro de la tapa externa sin tocar la tapa externa. Cuando la aguja está cubierta, presione la tapa externa cuidadosamente y desenrosque la aguja de la lapicera.

Deseche la aguja cuidadosamente y coloque el capuchón en la lapicera nuevamente.



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

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



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-39324409-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Agosto de 2018

Referencia: INFO PACIENTE NOVOMIX

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.14 16:45:24 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.14 16:45:25 -03'00'