CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	LEVEMIR® FLEXPEN® (Insulina detemir)
Forma farmacéutica:	Solución para inyección SC
Fortaleza:	100 U/mL.
Presentación:	Estuche por 1 ó 5 plumas prellenadas con 1 cartucho de vidrio incoloro con 3 mL cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, Dinamarca.
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	1. NOVO NORDISK A/S., Bagsvaerd, Dinamarca. Ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado. 2. NOVO NORDISK A/S., Kalundborg, Dinamarca. Ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado. Acondicionamiento secundario. 3. NOVO NORDISK A/S., Hillerød, Dinamarca. Acondicionamiento secundario. 4. NOVO NORDISK PRODUÇÃO FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, Montes Claros, Brasil. Producto terminado. Acondicionamiento secundario.
Número de Registro Sanitario:	B-07-124-A10.
Fecha de Inscripción:	25 de junio de 2007.

Composición:

Cada mL contiene:

Insulina detemir recombinante	100,00 U
Glicerol	
Fenol	
Metacresol	
Fosfato disódico dihidratado	
Zinc	
Cloruro de sodio	
Agua para inyección	

Plazo de validez:	Producto antes de abrir: 30 meses. Producto una vez abierto: 6 semanas.
Condiciones de almacenamiento:	Producto antes de abrir: Almacenar de 2 a 8 ºC. No congelar. Protéjase de la luz. Producto una vez abierto: Almacenar por debajo de 30ºC.

Indicaciones terapéuticas:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Insulina detemir o a alguno de los excipientes.

Precauciones:

Antes de viajar entre diferentes husos horarios el paciente debe buscar consejo médico, ya que esto implica que tendrá que tomar la insulina y su comida a diferentes horas.

Hiperglucemia

Una dosificación inadecuada o la descontinuación del tratamiento, en especial en la diabetes tipo 1, podrían provocar hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Por lo regular, los primeros síntomas de hiperglucemia se desarrollan de manera gradual en un periodo de horas o días y pueden ser sed, aumento en la frecuencia de la micción, náuseas, vómito, somnolencia, sequedad y enrojecimiento de la piel, sequedad de boca, pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona. En la diabetes tipo 1, los eventos de hiperglucemia sin tratar eventualmente provocan cetoacidosis diabética, que es potencialmente letal.

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico extenuante y no planificado puede provocar hipoglucemia.

Puede presentarse hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con las necesidades de insulina.

Los pacientes que mejoraron en gran medida el control de glucosa en la sangre, por ejemplo, con un tratamiento intensificado de insulina, pueden experimentar un cambio en los síntomas regulares de aviso ante una hipoglucemia, por lo que deben estar concientizados al respecto. Los síntomas usuales de aviso pueden desaparecer en pacientes con diabetes muy antigua.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, por regla general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afecten a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea, pueden requerir un cambio en la dosis de insulina.

Cambio de otros productos de insulina

El cambio a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo, origen (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (ADN recombinante versus insulina de origen animal) podrían generar la necesidad de un cambio en la dosificación. Los pacientes que cambiaron a LEVEMIR® FLEXPEN® de otro tipo de insulina podrían requerir un cambio en la dosificación de la insulina que utilizaban

usualmente. Si es necesario algún cambio, puede realizarse con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el sitio de inyección

Como con cualquier tratamiento con insulina, pueden presentarse reacciones en el sitio de inyección, como dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, moretones, inflamación y comezón. Podría ser útil rotar continuamente el sitio de inyección dentro de un área determinada para reducir o evitar estas reacciones, que regularmente desaparecen en algunos días o semanas. Rara vez las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la descontinuación de LEVEMIR® FLEXPEN®

Trastornos de la piel y del tejido

Hipoalbuminemia

Los datos existentes sobre pacientes con hipoalbuminemia grave son limitados. Se recomienda monitorizar cuidadosamente a estos pacientes.

.Combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales de insulina

Se han reportado casos de insuficiencia cardiaca con el uso combinado de tiazolidinedionas e insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva. Debe tenerse esto en cuenta si se considera iniciar tratamiento combinado con tiazolidinedionas y productos medicinales de insulina. Si se usa la combinación, los pacientes deben ser monitoreados en búsqueda de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, ganancia ponderal y edema. Las tiazolidinedionas deben ser descontinuadas si ocurre algún signo de deterioro cardiaco.

Prevención de mezclas accidentales / errores de medicación

Debe instruirse a los pacientes a siempre verificar la etiqueta de la insulina antes de cada inyección, para evitar las mezclas accidentales entre LEVEMIR® FLEXPEN® y los otros productos de insulina.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver *Precauciones*.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas observadas en pacientes que utilizan LEVEMIR® FLEXPEN® principalmente dependen de la dosis y se deben al efecto farmacológico de la insulina. El porcentaje general de pacientes tratados que se espera que experimenten reacciones farmacológicas adversas se estima en 12 %.

La hipoglucemia es un efecto indeseable común. Puede ocurrir si la dosis es demasiado elevada para las necesidades de insulina. Investigaciones clínicas han dado a conocer que la hipoglucemia mayor, definida como requisito para la intervención de un tercero, ocurre en aproximadamente 6 % de los pacientes tratados con LEVEMIR® FLEXPEN®. Una hipoglucemia grave puede provocar la pérdida de conciencia y/o convulsiones y podría provocar daño temporal o permanente a las funciones cerebrales o incluso la muerte.

Las reacciones en el sitio de inyección se ven con mayor frecuencia durante el tratamiento con LEVEMIR® FLEXPEN® que con insulina humana y pueden ser dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, moretones, hinchazón y comezón. La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección son leves y temporales, ya que normalmente desaparecen durante la continuación del tratamiento en algunos días o semanas.

Al iniciar el tratamiento con insulina pueden aparecer anomalías en la refracción y edema; estas reacciones son generalmente de carácter transitorio. Una rápida mejoría del control de la glucosa en sangre puede estar asociada a una neuropatía dolorosa aguda, que normalmente es reversible. Una intensificación de la terapia insulínica que produzca una repentina mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un buen control glucémico prolongado disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas listadas a continuación se clasifican de acuerdo a la frecuencia y Clase de Órganos por Sistema. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: Muy comunes (≥ 1/10); comunes (≥ 1/100 a < 1/10); poco comunes (≥ 1/1,000 a < 1/100); raros (≥ 1/10,000 a < 1/1,000); muy raros (< 1/10,000), desconocidos (no se puede estimar con la información disponible).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes – Reacciones alérgicas, reacciones alérgicas potenciales, urticaria, exantema y erupciones*
	Muy raras – Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes – Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Raras – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuentes – Trastornos de la refracción
	Poco frecuentes – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes – Lipodistrofia*
	No conocida: Amiloidosis cutánea*†
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes – Reacciones en la zona de inyección
	Poco frecuentes – Edema

* ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

†RAM de fuentes postcomercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones alérgicas, reacciones potencialmente alérgicas, urticaria, exantema, erupciones Las reacciones alérgicas, las reacciones potencialmente alérgicas, la urticaria, el exantema y las erupciones son poco frecuentes cuando Levemir se usa en régimen bolo-basal. Sin embargo tres

ensayos clínicos han demostrado que, cuando se usa en combinación con antidiabéticos orales, se puede definir como frecuente (se ha observado un 2,2% de reacciones alérgicas y reacciones potencialmente alérgicas)

Reacciones anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizada (que incluyen exantema cutáneo generalizado, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad en la respiración, palpitaciones e hipotensión) es muy rara pero éstas pueden ser potencialmente mortales.

Hipoglucemia

El efecto adverso notificado con mayor frecuencia es hipoglucemia. Puede aparecer si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a 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 fría y pálida, 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.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Puede producirse lipodistrofia (incluidas lipohipertrofia y lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

Población pediátrica

En base a los datos poscomercialización 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.

Otras poblaciones especiales

En base a los datos poscomercialización y a los ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos observados en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia.

Posología y modo de administración:

En combinación con los medicamentos antidiabéticos orales, se recomienda utilizar LEVEMIR® FLEXPEN® una vez al día, inicialmente a una dosis de 10 U o 0.1 - 0.2 U/kg. La inyección puede administrarse en cualquier momento del día, pero a la misma hora siempre. La dosis de LEVEMIR® FLEXPEN® debe ajustarse de acuerdo con las necesidades individuales del paciente.

Con base en los resultados de estudios, puede utilizarse la siguiente guía de ajuste:

GPMP* promedio antes del desayuno	Ajuste de dosis de LEVEMIR® FLEXPEN®
> 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:	Sin cambio (objetivo)
Si una medición de GPMP es	
3.1 - 4.0 mmol/L (56 - 72 mg/dL)	- 2 U
< 3.1 mmol/L (< 56 mg/dL)	- 4 U

*Glucosa plasmática medida por el paciente

Cuando se utilice LEVEMIR® FLEXPEN® como parte de un régimen de insulina de bolo-basal, LEVEMIR® FLEXPEN® debe administrarse una o dos veces al día dependiendo de las necesidades del paciente. La dosificación de LEVEMIR® FLEXPEN® deberá ajustarse de manera individual.

Para los pacientes que requieran una dosificación dos veces al día para optimizar el control de glucosa en sangre, la dosis de la noche puede administrarse en la noche o a la hora de dormir. Podría necesitarse un ajuste de la dosificación si el paciente se somete a un aumento en la actividad física, cambia su dieta regular o durante enfermedades concomitantes.

Poblaciones especiales

Como con todos los productos de insulina, en pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal o hepática, debe intensificarse el monitoreo de la glucosa y ajustarse la dosis de Insulina detemir de acuerdo a cada individuo.

Uso pediátrico

La eficacia y seguridad de LEVEMIR® FLEXPEN®quedaron demostradas en niños y adolescentes de 2 años de edad en adelante en estudios de hasta 12 meses.

Cambio de otros productos de insulina

Para el cambio a LEVEMIR® FLEXPEN® de productos de insulina de acción intermedia o prolongada, podría necesitarse el ajuste de la dosis y horario de administración.

Como con todos los productos de insulina, se recomienda un monitoreo cuidadoso de la glucosa durante el cambio y luego en las semanas iniciales.

El tratamiento antidiabético concomitante podría necesitar un ajuste de dosis y/o horario de los medicamentos antidiabéticos orales o productos de insulina de acción rápida concurrente.

Modo de administración:

LEVEMIR® FLEXPEN® es sólo para administración subcutánea. LEVEMIR® FLEXPEN® no debe administrarse por vía intravenosa, ya que podría resultar en una hipoglucemia grave. También debe evitarse la administración intramuscular. No debe utilizarse LEVEMIR® FLEXPEN® en bombas de infusión de insulina.

LEVEMIR® FLEXPEN® 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 y amiloidosis cutánea.

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. Se puede administrar la inyección a cualquier hora del día, pero todos los días a la misma hora. 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.

LEVEMIR® FLEXPEN®

Administración con FlexPen

LEVEMIR® FLEXPEN® es una pluma precargada (con código de colores) diseñada para utilizarse con agujas desechables NovoFine o NovoTwist de hasta 8 mm de longitud. Con FlexPen es posible seleccionar dosis de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad. LEVEMIR® FLEXPEN® solo está indicado para inyecciones subcutáneas. Si es necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Las siguientes sustancias pueden reducir las necesidades de insulina del paciente: Productos medicinales antidiabéticos orales, inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI), bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

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

Los agentes beta bloqueadores pueden ocultar los síntomas de hipoglucemia. La octreotida o la lanreotida pueden aumentar o disminuir las necesidades de insulina.

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

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo

Se puede considerar el tratamiento con Levemir durante el embarazo, pero se debe evaluar el beneficio potencial frente a la posibilidad de que aumente el riesgo de un resultado adverso en el embarazo.

En general, se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de mujeres embarazadas con diabetes durante todo el embarazo y cuando se planifica el mismo. Los requerimientos de insulina generalmente disminuyen en el primer trimestre del embarazo y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestre. Normalmente después del parto, los requerimientos de insulina vuelven rápidamente a los niveles previos al embarazo.

En un ensayo clínico controlado abierto y aleatorizado, se trató con un régimen bolo/basal a mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 (n=310), con Levemir (n= 152) o insulina NPH (n=158) como insulina basal, en ambos casos en combinación con NovoRapid. El objetivo principal de este ensayo era el evaluar el efecto de Levemir en la regulación de la glucosa en sangre en mujeres embarazadas con diabetes (ver sección 5.1).

La tasa total de acontecimientos adversos maternos fue similar en los grupos tratados con Levemir e insulina NPH, sin embargo, se observó una frecuencia numéricamente superior de acontecimientos adversos graves en las madres (61 (40%) vs. 49 (31%)) y en los recién nacidos (36 (24%) vs. 32 (20%)) con Levemir comparado con la insuina NPH. El número de niños nacidos vivos de mujeres que quedaron embarazadas después de la aleatorización fue de 50 (83%) con Levemir y de 55 (89%) con NPH. La frecuencia de malformaciones congenitas fue de 4 (5%) con Levemir y 11 (7%) con NPH, siendo 3 (4%) malformaciones graves con Levemir y 3 (2%) con NPH.

Los 250 resultados adicionales obtenidos de los datos de poscomercialización de mujeres embarazadas expuestas a Levemir, indican que la insulina detemir no produce efectos adversos en el embarazo ni malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los datos en animales no indican toxicidad reproductiva

Lactancia

Se desconoce si la insulina detemir se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina detemir ingerida sobre el recién nacido/lactante ya que la insulina detemir, al ser un péptido, se descompone en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano.

Las mujeres en periodo de lactancia pueden necesitar un ajuste en la dosis de insulina y en la dieta.

Fertilidad

Los estudios en animales no revelan efectos perjudiciales relativos a la fertilidad.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar podría verse afectada como resultado de la hipoglucemia, lo cual puede representar un riesgo en situaciones donde estas capacidades son de importancia especial, como al manejar un auto o al operar maquinarias.

Debe aconsejarse a los pacientes que tomen precauciones para evitar un episodio de hipoglucemia mientras manejan. Esto es de importancia particular para quienes han descuidado la concientización de las señales de aviso de hipoglucemia o no las reconocen, o quienes tienen episodios frecuentes de hipoglucemia. Bajo esas circunstancias, deberá considerarse si es conveniente manejar o no.

Sobredosis:

No puede definirse una sobredosis específica de insulina, sin embargo, puede desarrollarse hipoglucemia en etapas secuenciales si se administran dosis altas con respecto a las necesidades del paciente:

• Los episodios leves de hipoglucemia pueden tratarse con la administración oral de glucosa o productos con azúcar. Por tanto, se recomienda que el paciente diabético siempre lleve consigo productos que contengan azúcar.

• Los episodios de hipoglucemia grave en los que el paciente queda inconsciente pueden tratarse con la administración de glucagón por parte de una persona capacitada (0.5 a 1 mg) por vía intramuscular o subcutánea, o con glucosa por vía intravenosa aplicada por un profesional de la salud. También se puede administrar glucosa por vía intravenosa si el paciente no responde al glucagón en 10 ó 15 minutos. Después de recuperar la conciencia, se recomienda al paciente la administración de carbohidratos orales para evitar una recaída.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: A10AE05.

Grupo farmacoterapéutico: A - tracto alimentario y metabolismo, A10 - drogas usadas en Diabetes, A10A - Insulinas y análogos para inyecciones, A10AE - Insulinas y análogos para inyecciones de acción prolongada,

Mecanismo de acción

Levemir es un análogo de insulina soluble de acción prolongada con una duración de su efecto prolongada que se utiliza como insulina basal.
El efecto hipoglucemiante de Levemir se debe a que facilita la absorción de la glucosa al unirse a los receptores de insulina en las células musculares y adiposas y a que inhibe al mismo tiempo la producción hepática de glucosa.
El perfil de acción de Levemir es menos variable y con ello más predecible, de forma estadísticamente significativa, que el de la insulina NPH (protamina neutra Hagedorn), como se puede ver a partir de los Coeficientes de Variación (CV) intraindividuales del efecto farmacodinámico total y máximo en la Tabla 1.

Tabla 1. Variabilidad intra-sujeto del perfil de acción de tiempo de la Insulina detemir, insulina NPH e insulina glargina

Variable Farmacodinámica	Levemir CV (%)	Insulina NPH CV (%)
$AUC_{GIR,0\text{-}24h}$*	27	68
GIR_{max}**	23	46

*Área bajo la curva ** Valor p< 0,001 de la Velocidad de Infusión de Glucosa para todas las comparaciones con Levemir

La acción prolongada de LEVEMIR® FLEXPEN® se media por la fuerte auto-asociación de las moléculas de Insulina detemir en el sitio de inyección y unión de albúmina mediante la cadena lateral de ácidos grasos. La Insulina detemir se distribuye más lentamente a los tejidos periféricos deseados comparada con la insulina NPH. Estos mecanismos combinados de protracción proporcionan una absorción y perfil de acción más reproducibles de LEVEMIR® FLEXPEN® en comparación con la insulina NPH.

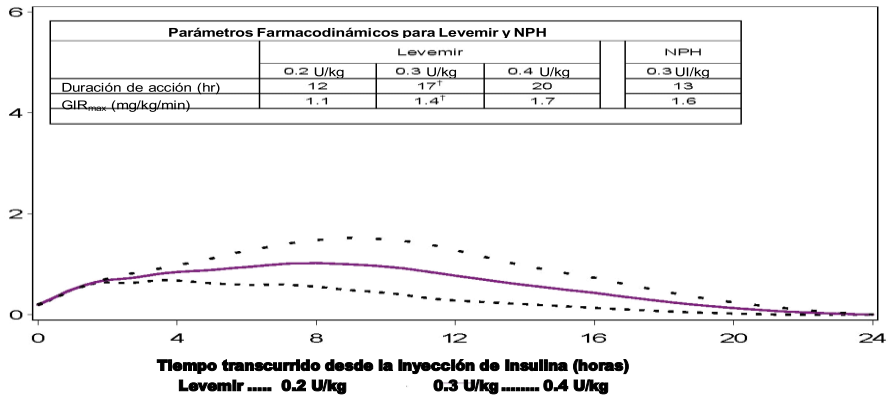

Figura 1. Perfiles de actividad de Levemir en pacientes con diabetes tipo 1

La duración de acción es de hasta 24 horas dependiendo de la dosis, lo que ofrece la oportunidad de una administración una o dos veces al día. Si se administra dos veces al día, el estado estacionario ocurrirá después de la administración de 2 ó 3 dosis. Para dosis en el intervalo de 0.2 – 0.4 U/kg, LEVEMIR® FLEXPEN® ejerce más de 50 % de su efecto máximo de 3 a 4 horas y hasta aproximadamente 14 horas después de la administración de la dosis.

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

Se demostró una variabilidad día a día menor en la GPA durante el tratamiento con LEVEMIR® FLEXPEN® en comparación con NPH en estudios 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 glicémico (HbA1c) con LEVEMIR® FLEXPEN® es comparable con la insulina NPH y la insulina glargina y se asocia con un aumento de peso menor (Tabla 2). En el ensayo de Levemir frente a insulina glargina, Levemir se administró una o dos veces al día, mientras que la insulina glargina se administró una vez al día y se vio que el 55% de los pacientes tratados con Levemir completaron las 52 semanas de tratamiento con el régimen de administración dos veces al día.

Tabla 2. Cambios en el peso corporal después del tratamiento con insulina

Duración del estudio	Insulina detemir una vez al día	Insulina detemir dos veces al día	Insulina NPH	Insulina glargina
20 semanas	+ 0.7 kg		+ 1.6 kg	
26 semanas		+ 1.2 kg	+ 2.8 kg	
52 semanas	+ 2.3 kg	+ 3.7 kg		+ 4.0 kg

En ensayos clínicos en los que se ha investigado el uso de antidiabéticos orales, el tratamiento combinado con Levemir dio lugar a un 61-65% de disminución de riesgo de hipoglucemias nocturnas comparado con la insulina NPH.

Se llevó a cabo un ensayo clínico abierto y aleatorizado en pacientes con diabetes tipo 2 que no alcanzaban el objetivo glucémico con antidiabéticos orales. El ensayo comenzó con un periodo de prueba de 12 semanas de tratamiento con liraglutida + metformina, donde el 61% alcanzó una HbA1c < 7%. El 39% restante (pacientes que no alcanzaron el objetivo) fueron aleatorizados para utilizar Levemir una vez al día como tratamiento añadido o continuar con liraglutida + metformina durante 52 semanas. La adición de Levemir dio como resultado una reducción adicional de la HbA1c de 7,6% a 7,1% después de 52 semanas. No hubo ningún episodio hipoglucémico grave. Un episodio hipoglucémico grave se define como un episodio en el que el sujeto no es capaz de tratarse a sí mismo con glucagón o en el que es necesario administrarle glucosa intravenosa. Ver tabla 3

Tabla 3 Datos del ensayo clínico – Adición de Levemir a liraglutida + metformina

	Semana del estudio	Aleatorizado Levemir + liraglutida + metformina n=160	Aleatorizado liraglutida + metformina n=149	Valor P

Media del cambio de la HbA1c desde el nivel basal (%)	0– 26 semanas	-0,51	0,02	<0,0001
	0– 52 semanas	-0,50	0,01	<0,0001
Proporción de pacientes quealcanzan el objetivo de HbA1c <7% (%)	0– 26 semanas	43,1	16,8	<0,0001
	0– 52 semanas	51,9	21,5	<0,0001
Cambio en el peso desde elnivel basal (kg)	0– 26 semanas	-0,16	-0,95	0,0283
	0– 52 semanas	-0,05	-1,02	0,0416
Episodios hipoglucémicos leves (por paciente año)	0– 26 semanas	0,286	0,029	0,0037
	0– 52 semanas	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 HbA1c 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 HbA1c 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.

En ensayos a largo plazo en pacientes con diabetes tipo 1 en tratamiento con insulina bolo-basal, el control de la glucosa plasmática en ayunas mejoró con Levemir en comparación con insulina NPH. El control glucémico (HbA1c) con Levemir fue comparable al de la insulina NPH, con 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 inferior de hipoglucemia nocturna leve (capacidad de autotratamiento y confirmado mediante el valor de glucosa en sangre capilar inferior a 2,8 mmol/l o 3,1 mmol/l si se expresa como glucosa en plasma) al comparar con insulina NPH, mientras que no se observaron diferencias en diabéticos tipo 2.

Con el uso de Levemir se ha observado el desarrollo de anticuerpos. Sin embargo, no parece que este hecho tenga impacto sobre el control glucémico.

Embarazo

Levemir se estudió en un ensayo clínico controlado abierto y aleatorizado, en el que se trató con un régimen bolo/basal a mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 (n=310), con Levemir (n=152) o insulina NPH (n=158) como insulina basal, en ambos casos en combinación con NovoRapid (ver sección 4.6).

El efecto de Levemir no fue inferior al de la insulina NPH usando como criterio de medida la HbA1c en la semana de gestación (SG) 36, y la reducción en la HbA1c media durante el embarazo fue similar con ambas insulinas, ver tabla 4.

Tabla 4 Control glucémico materno

	Levemir	NPH	Diferencia/ Odds Ratio/ Rate Ratio IC 95%
HbA1c media (%) en SG 36	6,27	6,33	Diferencia: -0,06 [-0,21; 0,08]
GPA media en SG 36 (mmol/l)	4,76	5,41	Diferencia: -0,65 [-1,19; -0,12]
Proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA1c ≤6% tanto en SG 24 como en SG 36 (%)	41%	32%	Odds Ratio: 1,36 [0,78; 2,37]
Número total de episodios hipoglucémicos graves durante elembarazo (por paciente año)	1,1	1,2	Rate Ratio: 0,82 [0,39; 1,75]

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 (HbA1c) 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 ensayo que incluía niños a partir de 2 años se prolongó durante 12 meses más (datos de un tratamiento de 24 meses en total) para evaluar la formación de anticuerpos después de un tratamiento de larga duración con Levemir. Después de que los anticuerpos frente a insulina aumentaran durante el primer año, estos disminuyeron durante el segundo año hasta llegar a un nivel ligeramente superior al nivel de antes del ensayo. Los resultados indican que el desarrollo de anticuerpos no tuvo un efecto negativo sobre el control glucémico ni sobre la dosis de Levemir.

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, distribución, biotransformación, eliminación)

Absorción
La concentración máxima en suero se alcanza entre 6 y 8 horas después de la administración.

Si Levemir se administra dos veces diarias, la estabilización de la concentración en suero se alcanza después de la administración de 2–3 dosis.
La variación intraindividual en la absorción es menor con Levemir que con otros preparados de insulina basal. La biodisponibilidad absoluta de insulina detemir administrada por vía subcutánea es de aproximadamente un 60%.

Distribución

El volumen de distribución aparente de Levemir (aproximadamente 0,1 l/kg) indica que la fracción de insulina detemir en la sangre circulante es alta.
Los resultados de los estudios de unión a proteínas in vitro e in vivo sugieren que no existe una interacción clínicamente significativa entre la insulina detemir y los ácidos grasos u otras proteínas ligadas a medicamentos.

Metabolis

La degradación de LEVEMIR® FLEXPEN® es similar a la de la insulina humana; todos los metabolitos formados están inactivos.

Eliminación

La semivida terminal después de la administración subcutánea se determina por el índice de absorción del tejido subcutáneo. La semivida terminal es de entre 5 y 7 horas, dependiendo de la dosis.

Linealidad

Después de la administración subcutánea en el rango de dosificación terapéutico se observa una proporcionalidad de la dosis en la concentración en suero (concentración máxima, extensión de la absorción).

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

Poblaciones especiales

Se investigaron las propiedades farmacocinéticas de LEVEMIR® FLEXPEN® en niños de 6 – 12 años y adolescentes de 13 a 17 años y se compararon con adultos con diabetes tipo 1. No hubo diferencia clínica en las propiedades farmacocinéticas.

No hubo diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de LEVEMIR® FLEXPEN® entre sujetos mayores y jóvenes o entre sujetos con insuficiencia renal o hepática y sujetos saludables.

Insuficiencia renal y hepática

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

Sexo

No hay diferencias clínicamente significativas entre sexos en cuanto a las propiedades farmacocinéticas de Levemir.

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.

Datos de seguridad preclínica

Pruebas *in-vitro* en líneas celulares humanas de investigación sobre unión a la insulina y sitios receptores de IGF-I, han demostrado que la Insulina detemir tiene una afinidad reducida a ambos receptores, así como una reducción en el efecto en el crecimiento celular en comparación con la insulina humana.

Datos no clínicos revelan los riesgos comunes para el ser humano con base en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad en la reproducción.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No debe compartir su LEVEMIR® FLEXPEN® ni agujas. No debe recargar el cartucho.

No debe utilizar LEVEMIR® FLEXPEN® si:

- Observa que la solución no es transparente e incolora.
- Se ha congelado.

Deberá aconsejarse al paciente que deseche la aguja después de cada inyección.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2022-04-16.