

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	LEVEMIR® FLEXPEN®. (Insulina detemir).
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para inyección SC.
<b>Fortaleza:</b>	100 U/mL.
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 ó 5 plumas prellenadas con 1 cartucho de vidrio incoloro con 3 mL cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, Dinamarca.
<b>Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país(es):</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>NOVO NORDISK A/S., Bagsvaerd, Dinamarca. Ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado.</li><li>NOVO NORDISK A/S., Kalundborg, Dinamarca. Ingrediente farmacéutico activo. Producto terminado.</li><li>NOVO NORDISK A/S., Hillerød, Dinamarca. Producto terminado.</li><li>NOVO NORDISK PRODUÇÃO FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, Montes Claros, Brasil. Producto terminado.</li></ol>
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	B-07-124-A10.
<b>Fecha de Inscripción:</b>	25 de junio de 2007.
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Insulina detemir recombinante	100,00 U
Glicerol	
Fenol	
Metacresol	
Zinc	
Cloruro de sodio	
Fosfato disódico dihidratado	
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	Producto antes de abrir: 30 meses. Producto una vez abierto: 6 semanas.

**Condiciones de almacenamiento:** Producto antes de abrir: Almacenar de 2 a 8 °C.  
No congelar. Protéjase de la luz.  
Producto una vez abierto: Almacenar por debajo de 30°C.

**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 utilizar la insulina y comer a diferentes horas.

Hiperglucemia

Una dosificación inadecuada o la discontinuación 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, vómitos, 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.

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

Puede presentarse hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con las necesidades de insulina. En caso de hipoglucemia o sospecha de hipoglucemia, no debe inyectarse LEVEMIR® FLEXPEN®. Debe considerarse un ajuste de dosis una vez se haya estabilizado la glucosa en sangre del paciente.

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, hematomas, inflamación y picor. 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 discontinuación de LEVEMIR® FLEXPEN®.

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección de una zona afectada a una no afectada, y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas.

### Hipoalbuminemia

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

### Combinación de LEVEMIR® FLEXPEN® y pioglitazona

Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina, se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto debe tenerse en cuenta si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y LEVEMIR® FLEXPEN®. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

### 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.

### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ver "Precauciones".

## Efectos indeseables:

### Resumen del perfil de seguridad

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

La hipoglucemia es la reacción adversa notificada más frecuentemente durante el tratamiento. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

De las investigaciones clínicas se conoce que la hipoglucemia grave, definida como la necesidad de asistencia en el tratamiento, ocurre en aproximadamente un 6 % de los pacientes tratados con LEVEMIR® FLEXPEN®.

Las reacciones en el lugar de inyección se han visto con más frecuencia durante el tratamiento con LEVEMIR® FLEXPEN® que con la insulina humana. Estas reacciones incluyen dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hematomas, hinchazón y picor en el lugar de la inyección. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección son menores y de naturaleza transitoria, es decir, que suelen desaparecer al continuar el tratamiento en unos pocos días o en pocas 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 enumeradas a continuación están basadas en los datos de los ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo a la frecuencia y a la Clasificación de Órganos del r Sistema MedRA. Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raras ( $< 1/10,000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1. Reacciones adversas.**

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 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® FLEXPEN® 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, palpitations 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 palpitations.

### 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 postcomercialización y a los ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos observados en la población pediátrica no muestran alguna diferencia con la población diabética general, en la cual existe una mayor experiencia.

### Otras poblaciones especiales

En base a los datos postcomercialización 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 alguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

### **Posología y modo de administración:**

La potencia de los análogos de insulina, como la insulina detemir, se expresa en unidades, mientras que la potencia de la insulina humana se expresa en unidades internacionales. 1 unidad de insulina detemir corresponde a 1 unidad internacional de insulina humana.

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

Cuando LEVEMIR® FLEXPEN® se utiliza en combinación con antidiabéticos orales o añadido a agonistas del receptor de GLP-1, se recomienda utilizar LEVEMIR® FLEXPEN® una vez al día, inicialmente a dosis de 0,1 – 0,2 unidades/kg o de 10 unidades en pacientes adultos. La dosis de LEVEMIR® FLEXPEN® se debe ajustar en base a las necesidades individuales del paciente.

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

Para ajustes individuales de dosis, en las tablas 2 y 3 a continuación se presentan las dos recomendaciones posológicas para adultos.

**Tabla 2. Recomendación posológica para adultos con diabetes tipo 2**

Valor medio de la AMGP* antes del desayuno	Ajuste de dosis de LEVEMIR® FLEXPEN®
> 10.0 mmol/L (180 mg/dL)	+ 8 unidades
9.1 - 10.0 mmol/L (163 - 180 mg/dL)	+ 6 unidades
8.1 - 9.0 mmol/L (145 - 162 mg/dL)	+ 4 unidades
7.1 - 8.0 mmol/L (127 - 144 mg/dL)	+ 2 unidades
6.1 - 7.0 mmol/L (109 - 126 mg/dL)	+ 2 unidades
4.1 - 6.0 mmol/L (73 – 108 mg/dL)	No modificar la dosis (objetivo)
Con una medida de la AMGP	
3.1 - 4.0 mmol/L (56 - 72 mg/dL)	- 2 unidades
< 3.1 mmol/L (< 56 mg/dL )	- 4 unidades

\*Auto-Monitorización de la Glucemia Plasmática.

**Tabla 3. Recomendación posológica sencilla para adultos con diabetes tipo 2**

Valor medio de la AMGP* antes del desayuno	Ajuste de dosis de LEVEMIR® FLEXPEN®
> 6.1 mmol/L (110 mg/dL)	+ 3 unidades
4.4 – 6.1 mmol/L (80 - 110 mg/dL)	No modificar la dosis (objetivo)
< 4.4 mmol/L (< 80 mg/dL )	- 3 unidades

\*Auto-Monitorización de la Glucemia Plasmática.

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.

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.

Cuando se ajusta la dosis para mejorar el control glucémico, se debe advertir a los pacientes que estén atentos a los síntomas de hipoglucemia.

## Poblaciones especiales

### Edad avanzada (≥ 65 años)

LEVEMIR® FLEXPEN® se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de LEVEMIR® FLEXPEN® en pacientes de edad avanzada.

### Insuficiencia renal y hepática

La insuficiencia renal o hepática puede reducir el requerimiento de insulina del paciente.

Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de LEVEMIR® FLEXPEN® en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### Población pediátrica

LEVEMIR® FLEXPEN® se puede utilizar en adolescentes y niños de 1 año de edad en adelante. Cuando se cambia desde insulina basal a LEVEMIR® FLEXPEN®, es necesario considerar una reducción de la dosis de insulina basal y bolo de insulina de forma individual, para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LEVEMIR® FLEXPEN® en niños menores de 1 año. No se dispone de datos.

### Cambio desde otras insulinas

Cuando se cambie desde otras insulinas de acción intermedia o prolongada, puede que sea necesario un ajuste de la dosis y hora de administración.

Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después del cambio.

Puede resultar necesario ajustar el tratamiento concomitante con otros antidiabéticos (dosis y/o hora de administración de antidiabéticos orales o insulinas de acción corta/rápida).

### Modo de administración

LEVEMIR® FLEXPEN® es un análogo de insulina de acción prolongada utilizado como una insulina basal. LEVEMIR® FLEXPEN® solo se administra por vía subcutánea. LEVEMIR® FLEXPEN® no se debe administrar por vía intravenosa, ya que puede provocar una hipoglucemia grave. También debe evitarse la administración intramuscular.

LEVEMIR® FLEXPEN® no debe utilizarse en bombas de perfusión 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:**

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

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), 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 betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. octreotida y lanreotida pueden aumentar o reducir los requerimientos de insulina.

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

### **Uso en embarazo y lactancia:**

#### Embarazo

Se ha investigado en un ensayo clínico el uso de LEVEMIR® FLEXPEN® en mujeres embarazadas con diabetes y en un estudio de seguridad post-autorización prospectivo no intervencional. Los datos de post-comercialización en mujeres embarazadas usando LEVEMIR® FLEXPEN®, con más de 4 500 resultados de embarazos, no indican un incremento en el riesgo de malformación o toxicidad fetal/neonatal. Se puede considerar el tratamiento con LEVEMIR® FLEXPEN® durante el embarazo, si clínicamente se requiere.

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.

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

### **Sobredosis:**

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

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

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: A10AE05.

Grupo farmacoterapéutico: A – tubo digestivo y metabolismo, A10 - medicamentos usados en diabetes, A10A - insulinas y análogos, A10AE - Insulinas y análogos para inyecciones, acción prolongada.

#### Mecanismo de acción

LEVEMIR® FLEXPEN® 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® FLEXPEN® 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.

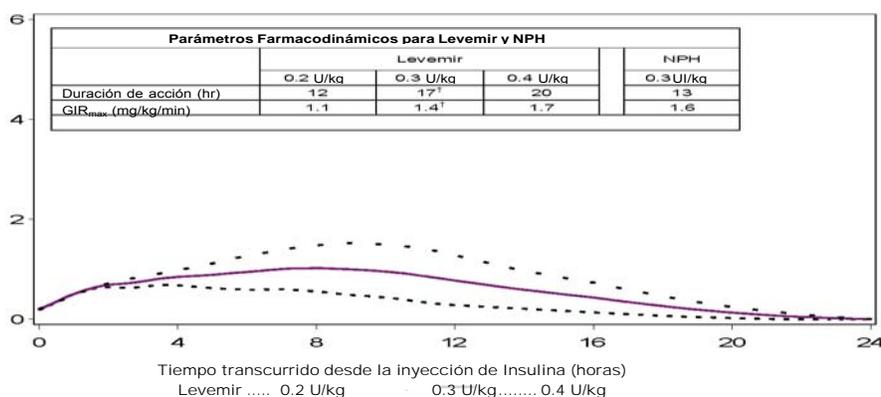
El perfil de acción de LEVEMIR® FLEXPEN® es menos variable y con ello más predecible, de forma significativa, que el de la insulina NPH (protamina neutra Hagedorn), como se puede ver a partir de los Coeficientes de Variación (CV) intra-individuales del efecto farmacodinámico total y máximo en la tabla 4.

**Tabla 4. Variabilidad intra- individual del perfil de acción de LEVEMIR® FLEXPEN® e, insulina NPH**

Variable Farmacodinámica	LEVEMIR® FLEXPEN® CV (%)	Insulina NPH CV (%)
AUC <sub>GIR,0 - 24h</sub> *	27	68
GIR <sub>max</sub> **	23	46

\*Área bajo la curva, \*\* Valor  $p < 0,001$  de la Velocidad de Infusión de Glucosa para todas las comparaciones con LEVEMIR® FLEXPEN®

La acción prolongada de LEVEMIR® FLEXPEN® se media por la fuerte auto-asociación de las moléculas de insulina detemir en el lugar de inyección y la unión a la albúmina por medio de la cadena lateral del ácido graso. La insulina detemir se distribuye más lentamente a los tejidos periféricos diana que la insulina NPH. Esta combinación de mecanismos de prolongación proporciona a la insulina detemir una absorción y perfil de acción más reproducibles que la insulina NPH.



**Figura 1.** Perfiles de actividad de LEVEMIR® FLEXPEN® en pacientes con diabetes tipo 1

La duración máxima de la acción es 24 horas, según la dosis, lo cual permite la administración de una o dos dosis diarias. Si LEVEMIR® FLEXPEN® se administra dos veces diarias, la estabilización se produce después de la administración de 2 - 3 dosis. En el rango de dosificación de 0,2 – 0,4 unidades/kg (U/kg), LEVEMIR® FLEXPEN® ejerce más de un 50 % de su efecto máximo entre 3 y 4 horas y hasta aproximadamente 14 horas después de la administración.

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

Se ha demostrado una menor variabilidad diaria en los niveles de glucosa plasmática en ayunas (GPA) durante el tratamiento con LEVEMIR® FLEXPEN® en comparación con el tratamiento con insulina NPH, en estudios clínicos a largo plazo.

Los ensayos en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina basal en combinación con antidiabéticos orales, demostraron que el control glicémico (HbA1c) con LEVEMIR® FLEXPEN® es comparable al obtenido con insulina NPH y al obtenido con la insulina glargina y está asociado con un menor aumento de peso (tabla 5). En el ensayo de LEVEMIR® FLEXPEN® frente a insulina glargina, LEVEMIR® FLEXPEN® 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® FLEXPEN® completaron las 52 semanas de tratamiento con el régimen de administración dos veces al día.

**Tabla 5. Cambios en el peso corporal después del tratamiento con insulina**

Duración del ensayo	LEVEMIR® FLEXPEN® 1 vez al día	LEVEMIR® FLEXPEN® 2 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® FLEXPEN® 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® FLEXPEN® una vez al día como tratamiento añadido o continuar con liraglutida + metformina durante 52 semanas. La adición de LEVEMIR® FLEXPEN® dio como resultado una reducción adicional de la HbA1c de 7,6 % a 7,1 % después de 52 semanas. No hubo algún 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 6.

**Tabla 6. Datos del ensayo clínico – Adición de LEVEMIR® FLEXPEN® a liraglutida + metformina**

	Semana del estudio	Aleatorizado LEVEMIR® FLEXPEN® + 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 que alcanzan 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 el nivel 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  $\leq$  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® FLEXPEN® 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 alguno 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® FLEXPEN® en comparación con insulina NPH. El control glucémico (HbA1c) con LEVEMIR® FLEXPEN® 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® FLEXPEN® e insulina NPH. Los análisis de hipoglucemia nocturna en pacientes diabéticos tipo 1 mostraron un riesgo significativamente inferior de hipoglucemia nocturna leve (capacidad de auto-tratamiento y confirmado mediante el valor de glucosa en sangre capilar inferior a 2,8 mmol/L o 3,1 mmol/L si se expresa como glucosa en plasma) al comparar con insulina NPH, mientras que no se observaron diferencias en diabéticos tipo 2.

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

### Embarazo

Se han monitorizado los resultados de las mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 o tipo 2 expuestas a LEVEMIR® FLEXPEN® (n = 727, 668 niños nacidos vivos) u otras insulinas basales (n = 730, 668 niños nacidos vivos), en un estudio de seguridad post-autorización prospectivo no intervencional.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre LEVEMIR® FLEXPEN® y otras insulinas basales para los componentes de las variables de malformación (aborto inducido debido a malformaciones congénitas graves, malformaciones congénitas graves o malformaciones congénitas menores). Los resultados del estudio indicaron que LEVEMIR® FLEXPEN®, cuando se compara con otras insulinas basales en mujeres con diabetes pre-existente, no está asociado a un riesgo excesivo de resultados adversos del embarazo.

Se ha estudiado LEVEMIR® FLEXPEN® 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® FLEXPEN® (n = 152) o insulina NPH (n = 158) como insulina basal, en ambos casos en combinación con NovoRapid.

El efecto de LEVEMIR® FLEXPEN® 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.

## Población pediátrica

Se ha estudiado la eficacia y seguridad de LEVEMIR® FLEXPEN® en adolescentes y niños (n = 1045 en total) en tres ensayos clínicos controlados y 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® FLEXPEN® 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® FLEXPEN® vs. insulina degludec, la tasa de episodios de hiperglucemia con cetosis fue significativamente mayor para LEVEMIR® FLEXPEN®, 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® FLEXPEN® 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® FLEXPEN®. 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® FLEXPEN®.

Los datos de eficacia y seguridad para pacientes adolescentes con diabetes mellitus tipo 2 se han extrapolado de los datos de pacientes menores de edad, adolescentes y adultos con diabetes mellitus tipo 1 y pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Los resultados apoyan el uso de LEVEMIR® FLEXPEN® 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® FLEXPEN® se administra dos veces diarias, la estabilización de la concentración en suero se alcanza después de la administración de 2 - 3 dosis.

La variación intra-individual en la absorción es menor con LEVEMIR® FLEXPEN® 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® FLEXPEN® (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.

### Biotransformación

La degradación de insulina detemir es similar a la de la insulina humana. Todos los metabolitos formados son inactivos.

### Eliminación

La vida media terminal después de la administración subcutánea es determinada por la velocidad de absorción del tejido subcutáneo. La vida media terminal es de 5 a 7 horas, según 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® FLEXPEN® 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

#### Edad avanzada (≥ 65 años)

En cuanto a la farmacocinética de LEVEMIR® FLEXPEN®, no hubo diferencias clínicamente significativas entre pacientes de edad avanzada y jóvenes.

#### Insuficiencia renal y hepática

En cuanto a la farmacocinética de LEVEMIR® FLEXPEN®, no hubo diferencias clínicamente significativas entre pacientes con insuficiencia renal o hepática y sujetos sanos. Ya que la farmacocinética de LEVEMIR® FLEXPEN® 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® FLEXPEN®.

### Población pediátrica

Las propiedades farmacocinéticas de LEVEMIR® FLEXPEN® se han estudiado en niños pequeños (1 – 5 años), niños (6 – 12 años) y adolescentes de 13 a 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.

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

No debe utilizar LEVEMIR® FLEXPEN® si:

- Observa que la solución no es transparente, incolora y acuosa.
- Se ha congelado.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Las agujas, cartuchos y plumas precargadas no se deben compartir. El cartucho no se debe rellenar.

**Fecha de aprobación / revisión del texto:** 2023-02-09