

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): | <ol style="list-style-type: none">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 | |
| Disodio fosfato, dihidrato | |
| 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 °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 tomar la insulina y su comida 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, 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, en especial las infecciones y padecimientos febriles, regularmente aumentan las necesidades de insulina del paciente.

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 discontinuación de LEVEMIR® FLEXPEN®.

Combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales de insulina

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca con el uso combinado de tiazolidinedionas e insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca 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 cardíaca congestiva, ganancia ponderal y edema. Las tiazolidinedionas deben ser discontinuadas si ocurre algún signo de deterioro cardíaco.

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.

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 ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raros ($< 1/10,000$), desconocidos (no se puede estimar con la información disponible).

Trastornos del metabolismo y nutrición

Comunes

Hipoglucemia: Los síntomas de hipoglucemia con frecuencia suceden de repente y son: sudor frío, palidez y frío, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones. Una hipoglucemia grave podría provocar inconsciencia y/o convulsiones y podría causar daños temporales o permanentes en las funciones cerebrales o incluso la muerte.

Trastornos generales y padecimientos en el sitio de administración

Comunes

Reacciones en el sitio de inyección: Dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, moretones, hinchazón y comezón en el sitio de inyección, que podrían ocurrir durante el tratamiento con insulina. Estas reacciones con frecuencia son temporales y desaparecen durante la continuación del tratamiento.

Poco comunes

Lipodistrofia: puede presentarse lipodistrofia en el sitio de inyección como consecuencia de no rotar entre sitios de inyección en un área.

Edema: Puede presentarse edema al inicio del tratamiento con insulina. Estos síntomas por lo regular son temporales.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco comunes

Reacciones alérgicas, reacciones potencialmente alérgicas, urticaria, salpullido y erupciones: Estos síntomas pueden deberse a una hipersensibilidad generalizada. Otros signos de hipersensibilidad generalizada pueden ser comezón, sudor, malestar gastrointestinal, edema angioneurótico, dificultades para respirar, palpitaciones y baja de presión arterial. Las reacciones de hipersensibilidad generalizadas son potencialmente letales (reacciones anafilácticas).

Trastornos de los ojos

Poco comunes

Trastornos de refracción: Las anomalías de refracción pueden ocurrir al inicio del tratamiento con insulina. Los síntomas regularmente son temporales.

Retinopatía diabética: La mejoría en el control glicémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de retinopatía diabética. Sin embargo, la intensificación del tratamiento con insulina con una mejoría abrupta en el control glicémico puede asociarse con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

Trastornos del sistema nervioso

Raros

Neuropatía periférica: La mejoría rápida en el control de glucosa en la sangre puede asociarse con la "neuropatía dolorosa aguda", que regularmente es reversible.

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 como una inyección en la pared abdominal, muslo, parte superior del brazo, la región del deltoides o la región glútea. Siempre deben cambiarse los

sitios de inyección dentro de la misma área. Como con todos los productos de insulina, la duración de la acción varía de acuerdo con la dosis, sitio de inyección, flujo sanguíneo, temperatura y nivel de actividad física.

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:

Existe experiencia clínica limitada con la Insulina detemir durante el embarazo o lactancia.

Estudios de reproducción animal no han revelado alguna diferencia entre la Insulina detemir y la insulina humana con respecto a embriotoxicidad y teratogenicidad.

En general, se recomienda la intensificación del control y monitoreo de glucosa en la sangre en mujeres embarazadas con diabetes a lo largo del embarazo y cuando se está considerando embarazarse. Las necesidades de insulina con frecuencia descienden en el primer trimestre y aumentan de manera subsiguiente durante el segundo y tercer trimestre. Después del nacimiento, normalmente las necesidades de insulina regresan con rapidez a los valores antes del embarazo.

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

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: A10AE

Grupo farmacoterapéutico A - Metabolismo y tracto alimentario, A10 - medicamentos para la diabetes, A10A - insulinas y análogos, A10AE - Insulinas y análogos de acción prolongada para inyección.

Mecanismo de acción

LEVEMIR® FLEXPEN® es un análogo de insulina basal soluble, de acción prolongada con un efecto de duración prolongada que se utiliza como insulina basal.

El perfil de acción de tiempo de LEVEMIR® FLEXPEN® es significativamente menos variable que el de la insulina NPH (Protamina neutral Hagedorn) y de la insulina glargina (Tabla 1).

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

| Criterio de valoración farmacodinámica | Insulina detemir Varianza | Insulina NPH Varianza | Insulina glargina Varianza |
|--|------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| AUCGIR, 0 – 24 h | 0.074 | 0.466 | 0.231 |
| GIRmax | 0.053 | 0.209 | 0.130 |

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.

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).

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 estudios con un tratamiento combinado de insulina-ADO, el tratamiento con LEVEMIR® FLEXPEN® resultó en un riesgo 61 – 65 % más bajo de hipoglucemia nocturna menor, en comparación con insulina NPH.

En estudios con tratamiento a largo plazo (≥ 6 meses) en pacientes con diabetes tipo 1, la glucosa plasmática en ayuno mejoró con LEVEMIR® FLEXPEN® comparada con insulina NPH cuando se administró como tratamiento de bolo-basal, incluyendo a niños y adolescentes entre 2 y 17 años. El control glicémico (HbA1c) con LEVEMIR® FLEXPEN® es comparable con la insulina NPH, con un riesgo menor de hipoglucemia nocturna y no se asocia con aumento de peso.

En un estudio clínico de 12 meses con 347 niños y adolescentes entre 2 y 16 años con diabetes tipo 1, el control glicémico (HbA1c) con LEVEMIR® FLEXPEN® fue comparable con insulina NPH cuando se administró como tratamiento de bolo-basal. Se observaron un riesgo menor de hipoglucemia de 24 h e hipoglucemia nocturna, un índice menor (número de eventos / 1000 años de exposición) de eventos adversos graves y menos aumento de peso con Insulina detemir que con insulina NPH. No se reportaron episodios de hipoglucemia nocturna graves con LEVEMIR® FLEXPEN® en este estudio.

El perfil de glucosa nocturna es más uniforme y estable con LEVEMIR® FLEXPEN® que con insulina NPH, lo que resulta en un riesgo menor de hipoglucemia nocturna.

Se ha observado el desarrollo de anticuerpos con el uso de LEVEMIR® FLEXPEN®, sin embargo, no parece tener algún impacto sobre el control glicémico.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación)

Absorción

Se alcanzó la concentración máxima en suero entre 6 y 8 horas después de la administración. Cuando se administró dos veces al día, se alcanzaron las concentraciones en suero en estado estacionario después de la administración de 2 a 3 dosis. La variación intra-paciente en la absorción es menor para LEVEMIR® FLEXPEN® que para otras preparaciones de insulina basal.

Distribución

Un volumen aparente de distribución para LEVEMIR® FLEXPEN® (aproximadamente 0.1 L/kg) indica que una fracción alta de Insulina detemir circula en la sangre. Los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* de unión de proteínas demuestran que no hay una interacción clínicamente relevante entre la Insulina detemir y los ácidos grasos u otros fármacos unidos a proteínas.

Metabolismo

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

La proporcionalidad de la dosis en las concentraciones de suero (concentración máxima, grado de absorción) se observa después de la administración subcutánea en el rango de dosis terapéutica.

No hay diferencias clínicamente relevantes entre sexos en las propiedades farmacocinéticas de LEVEMIR® FLEXPEN®.

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.

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 no se ve claro e incoloro.

Si se ha congelado a LEVEMIR® FLEXPEN®, no deberá utilizarlo.

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

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2020-09-29.