

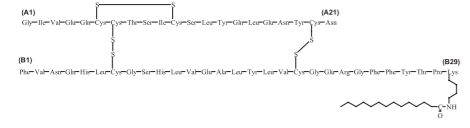


LEVEMIR®

(insulin detemir [rDNA origin] injection)

DESCRIPCIÓN

LEVEMIR® (insulin detemir [rDNA origin] injection) es una solución estéril de insulina detemir para usar como inyección. La insulina detemir es una insulina basal análoga de acción prolongada, de acción de hasta 24 horas de duración, producida por un proceso que incluye la expresión de DNA recombinante en *Saccharomyces cerevisiae* seguida de una modificación química. La insulina detemir difiere de la insulina humana en que el aminoácido treonina en posición B30 ha sido omitido, y un ácido graso de la cadena C14 has sido anexado al aminoácido B29. La insulina detemir tiene una fórmula molecular de C₂₆₇H₄₀₂O₇₆N₆₄S₆ y un peso molecular de 5916.9. Tiene la siguiente estructura:



LEVEMIR es una solución estéril clara, incolora, acuosa, neutral. Cada mililitro de LEVEMIR contiene 100 U (14.2 mg/mL) de insulina detemir, 65.4 mcg zinc, 2.06 mg m-cresol, 30.0 mg manitol, 1.80 mg fenol, 0.89 mg fosfato disódico ácido bihidratado, 1.17 mg cloruro de sodio, y agua para inyectar. Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio puede ser añadido para ajustar el pH. LEVEMIR tiene un pH de aproximadamente 7.4.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

La actividad primaria de la insulina detemir es regular el metabolismo de la glucosa. Las insulinas, incluyendo la insulina detemir, ejercen su acción específica ligándose a los receptores de insulina. El receptor de insulina una vez ligado disminuye la glucosa en la sangre al facilitar la toma de glucosa hacia el músculo del esqueleto y la grasa y al inhibir la salida de glucosa del hígado. La insulina inhibe la lipólisis en el adipocito, inhibe la proteólisis y refuerza la síntesis de proteína.

Farmacodinámica

La insulina detemir es una insulina análoga a la humana, soluble, de acción prolongada con un perfil de acción relativamente extendido. La duración media de acción de la insulina detemir fluctúa de las 5.7 horas en la dosis más baja a las 23.2 en la dosis más alta (en período de muestras de 24 horas).

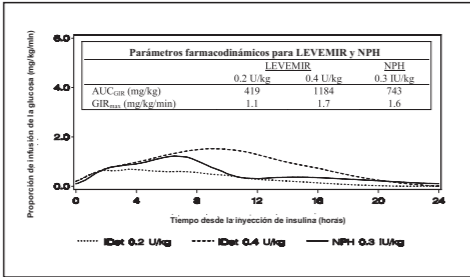
La acción prolongada de LEVEMIR es mediada por la lenta absorción sistémica de moléculas de insulina detemir del sitio de la inyección debido a una fuerte auto-asociación a las moléculas del medicamento y al enlace con la albúmina. La insulina detemir es distribuida más lentamente en los tejidos periféricos que la reciben debido a que la insulina detemir está altamente ligada a la albúmina en el flujo sanguíneo.

8-9677-31-001-2



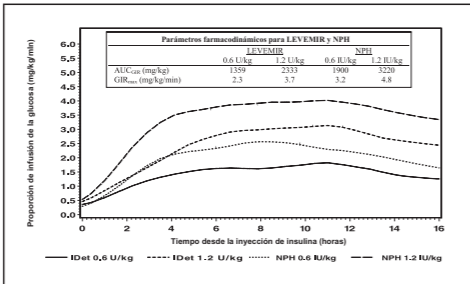
La figura 1 muestra el promedio de resultados de la infusión de glucosa de un estudio clamp de la glucosa en pacientes con diabetes tipo 1.

Figura 1: Perfiles de actividad en pacientes con diabetes tipo 1 en un estudio clamp de glucosa en 24 horas



La figura 2 muestra el promedio de resultados de la infusión de glucosa de un estudio clamp de glucosa de 16 horas en pacientes con diabetes tipo 2. El estudio clamp fue terminado a las 16 horas de acuerdo al protocolo.

Figura 2: Perfiles de actividad en pacientes con diabetes tipo 2 en un estudio clamp de la glucosa en 16 horas



Farmacocinética

Absorción

Después de una inyección subcutánea de insulina detemir en sujetos saludables y en pacientes con diabetes, las concentraciones de suero de insulina detemir indicaron una absorción más baja, más prolongada, de más de 24 horas en comparación con la insulina humana NPH. La concentración máxima de suero (C_{max}) es alcanzada dentro de las 6 y 8 horas posteriores a su administración. La biodisponibilidad de la insulina detemir es de aproximadamente 60%.

Distribución y Eliminación

Más del 98% de la insulina detemir en el flujo sanguíneo está ligada a la albúmina. LEVEMIR tiene un volumen pequeño aparente de distribución de aproximadamente 0.1 L/kg. LEVEMIR, después de la administración subcutánea, tiene una vida media terminal de entre 5 y 7 horas dependiendo de la dosis.

Poblaciones Especiales

Niños y Adolescentes – Las propiedades farmacocinéticas de LEVEMIR fueron investigadas en niños (6 a 12 años), adolescentes (13 a 17 años) y adultos con diabetes tipo 1. De forma similar a la insulina humana NPH, el plasma del Área Bajo la Curva (AUC, por sus siglas en inglés) y C_{max} ligeramente más altos fueron observados en niños en un 10% y 24 % respectivamente, en comparación con los adolescentes y adultos. No hubo diferencias en las farmacocinéticas entre adolescentes y adultos.

Geriatría – En una prueba clínica para investigar diferencias en la farmacocinética de una sola dosis subcutánea de LEVEMIR en jóvenes (25 a 35 años) en comparación con sujetos saludables ancianos (>68 años), fueron encontrados niveles más altos de insulina AUC (hasta 35%) en sujetos de más edad debido a la reducción del aclaramiento. Como con otras preparaciones de insulina, LEVEMIR debe siempre ser prescrito de acuerdo a los requerimientos individuales.

Género – En pruebas clínicas controladas, no se ve diferencia clínica relevante entre géneros en los parámetros farmacocinéticos basados en los análisis de subgrupo.

Raza – En dos pruebas de sujetos saludables japoneses y caucásicos no se vieron diferencias clínicas relevantes en los parámetros farmacocinéticos. La farmacocinética y la farmacodinámica de LEVEMIR fueron investigadas en una prueba clamp comparando pacientes con diabetes tipo 2 de origen caucásico, afro-americano y latino. Las relaciones dosis-respuesta fueron comparables para LEVEMIR en estas tres poblaciones.

Insuficiencia renal – Los individuos con insuficiencia renal no mostraron diferencia en los parámetros farmacocinéticos en comparación con los voluntarios saludables. Sin embargo, reportes informativos han mostrado que el aclaración de la insulina humana es disminuida en pacientes con insuficiencias renales. El monitoreo cuidadoso de la glucosa y ajustes en la dosis de insulina, incluyendo LEVEMIR, pueden ser necesarios en pacientes con disfunción renal (ver PRECAUCIONES, Insuficiencia renal).

Insuficiencia hepática – En individuos con severa disfunción hepática, sin diabetes, se observó que tienen más bajo AUC en comparación con los voluntarios saludables. El monitoreo cuidadoso de la glucosa y los ajustes en la dosis de insulina, incluyendo LEVEMIR, pueden ser necesarios en pacientes con disfunción hepática (ver PRECAUCIONES, Insuficiencia hepática).

Embarazo – El efecto del embarazo en la farmacocinética y la farmacodinámica de LEVEMIR no han sido estudiadas (ver PRECAUCIONES, Embarazo).

Fumar – El efecto del cigarrillo sobre la farmacocinética y las farmacodinámicas de LEVEMIR no ha sido estudiado.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y seguridad de LEVEMIR dado una vez al día a la hora de acostarse o dos veces al día (antes del desayuno y a la hora de acostarse, antes del desayuno y con la comida de la noche, o en intervalos de 12 horas) fueron comparados con aquellos de una vez al día o dos veces al día de insulina humana NPH o una vez al día de insulina glargina en estudios no-ciego, al azar, paralelos, con 6004 pacientes diabéticos (3724 con tipo 1, y 2280 con tipo 2).

En general, los pacientes tratados con LEVEMIR alcanzaron niveles de control glucémico similar a aquellos tratados con insulina humana NPH o con insulina glargina, como fue medida por la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}).

Diabetes Tipo 1 - Adulto

En un estudio clínico no-ciego (Estudio A, n=409) algunos pacientes adultos con diabetes tipo 1 fueron tomados al azar para tratamiento con LEVEMIR en intervalos de 12 horas, LEVEMIR por la mañana y a la hora de acostarse o insulina humana NPH en la mañana y a la hora de acostarse. El apartado de insulina también fue administrado antes de cada comida. A las 16 semanas de tratamiento, el combinado de pacientes tratados con LEVEMIR tuvo similar HbA_{1c} y reducciones en la glucosa del plasma en ayunas (FPG, por sus siglas en inglés) en relación a los pacientes tratados con NPH (Tabla 1). Las diferencias en la hora de administrar LEVEMIR (o dosis flexible) no tuvieron efecto en HbA_{1c}, FPG, el peso corporal o el riesgo de tener episodios hipoglucémicos. El control glucémico total alcanzado con LEVEMIR fue comparado con el alcanzado con insulina glargina en un estudio clínico al azar, no cerrado (Estudio B, n=320) en el cual pacientes con diabetes tipo 1 fueron tratados durante 26 semanas con LEVEMIR dos veces al día (en la mañana y a la hora de acostarse) o con insulina glargina una vez al día (a la hora de acostarse). El apartado de insulina fue administrado antes de cada comida. Los pacientes tratados con LEVEMIR tuvieron una disminución en HbA_{1c} similar a aquellos tratados con insulina glargina. En un estudio al azar, controlado (Estudio C, n=749), los pacientes con diabetes tipo 1 fueron tratados con LEVEMIR una vez al día (a la hora de acostarse) o con insulina humana NPH, ambos en combinación con insulina humana soluble antes de cada comida durante 6 meses. LEVEMIR y la insulina humana NPH tuvieron un efecto similar sobre HbA_{1c}.

Tabla 1: Eficacia y dosis de insulina en diabetes mellitus Tipo 1 – Adultos

Duración del Tratamiento	Estudio A	
	16 semanas	
Tratamiento en combinación con	NovoLog® (asparto de insulina)	
	LEVEMIR	NPH
Número de sujetos tratados	276	133
HbA _{1c} (%)		
Línea base	8.64	8.51
Media ajustada al final del estudio	7.76	7.94
Cambio medio de la línea base	-0.82	-0.60
Glucosa de plasma en ayunas (mg/dL)		
Media ajustada al final del estudio	168	202
Cambio medio de la línea base	-42.48	-10.80
Dosis diaria de insulina basal (U/kg)		
Media del preestudio	0.36	0.39
Media al final del estudio	0.49	0.45
Dosis diaria de insulina en bolo		
Media del preestudio	0.40	0.40
Media al final del estudio	0.38	0.38

Los valores de línea base fueron incluidos como covariantes en un análisis ANCOVA.

Diabetes Tipo 1 – Pediátrica

En un estudio clínico no-ciego, al azar, controlado (Estudio D, n=347), pacientes pediátricos (rango de edades de 6 a 17) con diabetes tipo 1 fueron tratados durante 26 semanas con un régimen de bolo basal de insulina. LEVEMIR y la insulina humana NPH fueron administrados una o dos veces al día (a la hora de acostarse o en la mañana y a la hora de acostarse) de acuerdo a la dosis del régimen de cada paciente antes del estudio. El bolo del apartado de insulina fue administrado antes de cada comida. Los pacientes tratados con LEVEMIR

tuvieron una disminución en HbA_{1c} similar a aquellos tratados con insulina humana NPH.

Tabla 2: Eficacia y dosis de insulina en diabetes mellitus Tipo 1 – Pediátrica

Duración del Tratamiento	Estudio D	
	26 semanas	
Tratamiento en combinación con	NovoLog® (asparto de insulina)	
	LEVEMIR	NPH
Número de sujetos tratados	232	115
HbA _{1c} (%)		
Línea base	8.75	8.77
Media ajustada al final del estudio	8.02	7.93
Cambio medio de la línea base	-0.72	-0.80
Glucosa de plasma en ayunas (mg/dL)		
Media ajustada al final del estudio	151.92	172.44
Cambio medio de la línea base	-45.00	-19.98
Dosis diaria de insulina basal (U/kg)		
Media del preestudio	0.48	0.49
Media al final del estudio	0.67	0.64
Dosis diaria de insulina en bolo		
Media del preestudio	0.52	0.47
Media al final del estudio	0.52	0.51

Diabetes Tipo 2 - Adultos

En un estudio clínico de 24 semanas, abierto, al azar (Estudio E, n=476), LEVEMIR administrado dos veces al día (antes del desayuno y por la noche) fue comparado con un régimen similar de insulina humana NPH como parte de un régimen de la combinación de una terapia con uno o dos de los siguientes agentes orales antidiabéticos (metformin, insulina secretagogue, o inhibidor áglucosidase). LEVEMIR y NPH disminuyeron similarmente HbA_{1c} de la línea base (Tabla 3).

Tabla 3: Eficacia y dosis de insulina en diabetes mellitus tipo 2

Duración del tratamiento	Estudio E	
	24 semanas	
Tratamiento en combinación con	OAD	
	LEVEMIR	NPH
Número de sujetos tratados	237	239
HbA _{1c} (%)		
Línea base	8.61	8.51
Media ajustada al final del estudio	6.58	6.46
Cambio medio de la línea base	-1.84	-1.90
Proporción de alcance HbA _{1c} < 7%	70%	74%
Glucosa de plasma en ayunas (mg/dL)		
Media ajustada al final del estudio	119.16	113.40
Cambio medio de la línea base	-75.96	-74.34
Dosis diaria de insulina (U/kg)		
Media al final del estudio	0.77	0.52

En un estudio clínico de 22 semanas, abierto, al azar, (Estudio F, n=395) en adultos con diabetes Tipo 2, LEVEMIR e insulina humana NPH fueron dados una o dos veces al día como parte de un régimen bolo-basal. Como se midió por HbA_{1c} o FPG, LEVEMIR tuvo eficacia similar a la insulina humana NPH.

INDICACIONES DE USO

En las indicaciones y uso de LEVEMIR está indicada la administración subcutánea para una o dos veces al día diariamente para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 o pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que requieren insulina basal (acción prolongada) para el control de la hiperglucemia.

CONTRAINDICACIONES

LEVEMIR está contraindicado en pacientes hipersensibles a la insulina detemir o uno de sus excipientes.

ADVERTENCIA

La hipoglucemia es el efecto adverso más común de la terapia con insulina, incluyendo LEVEMIR. Como con todas las insulinas, la duración de la hipoglucemia puede diferir entre varias formulaciones de insulina. El monitoreo de glucosa es recomendado para todos los pacientes con diabetes.

LEVEMIR no se debe usar con bombas de infusión de insulina.

Cualquier cambio en la dosis de insulina debe ser hecho cuidadosamente y solo bajo supervisión médica. Cambios en la potencia de la insulina, las horas de la dosis, el fabricante, tipo (por ejemplo regular, NPH, o análogos de insulina), especies (animal, humana), o método de manufactura (ADNr en comparación con insulina de fuente animal) pueden resultar en la necesidad de cambiar la dosis. El tratamiento antidiabético concomitante oral podría necesitar un ajuste.

PRECAUCIONES

Generales

Las dosis inadecuadas o la discontinuación del tratamiento pueden llevar a la hiperglucemia y, en pacientes con diabetes tipo 1, cetoacidosis diabética. Los primeros síntomas de hiperglucemia usualmente ocurren de forma gradual en un período de horas o días. Estos incluyen náusea, vómito, mareos, piel seca enrojecida, boca seca, incremento en la cantidad de la orina, sed y pérdida de apetito, como también aliento de acetona. Los eventos hiperglucémicos sin tratamiento son potencialmente fatales. LEVEMIR no se debe administrar de forma intravenosa ni intramuscular. La duración prolongada en la actividad de la insulina detemir depende de que la inyección se coloque en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis usual subcutánea puede resultar en hipoglucemia severa. La absorción después de la administración intramuscular es más rápida y más extensa que la absorción después de la administración subcutánea.

LEVEMIR no debe ser diluido o mezclado con otras preparaciones de insulina (ver PRECAUCIONES, Mezcla de Insulinas).

La insulina puede causar retención de sodio y edema, particularmente si lo que antes era escaso control metabólico se mejora al intensificar la terapia de insulina. La lipodistrofia y la hipersensibilidad están entre los efectos clínicos potencialmente adversos asociados con el uso de todas las insulinas.

Como con todas las preparaciones de insulina, la duración del efecto de LEVEMIR puede variar en diferentes individuos o en momentos diferentes en el mismo individuo y depende del sitio de la inyección, la provisión de sangre, la temperatura y la actividad física. Un ajuste en la dosis de cualquier insulina podría ser necesario si los pacientes cambian su actividad física o su plan normal de alimentos.

Hipoglucemia

Tal como ocurre con todas las preparaciones de insulina, pueden producirse las reacciones hipoglucémicas asociadas con la administración de LEVEMIR. La hipoglucemia es el efecto adverso más común de las insulinas. Los síntomas tempranos que alertan sobre la hipoglucemia

podrían ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como duración larga de la diabetes, enfermedad diabética nerviosa, uso de medicamentos tales como bloqueadores beta, o el control intensificado de la diabetes (ver PRECAUCIONES, Interacciones de medicamentos). Tales situaciones podrían resultar en hipoglucemia grave (y, posiblemente, pérdida de la conciencia) antes de que los pacientes se den cuenta de su hipoglucemia. El momento en que aparezca la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas usadas y podría, por lo tanto, cambiar cuando el régimen del tratamiento o el tiempo de la dosis se altere. A los pacientes que se les cambie de otras preparaciones de insulina de acción intermedia o prolongada a LEVEMIR una o dos veces al día, se les puede prescribir las dosis sobre bases de unidad a unidad; sin embargo, como con todas las preparaciones de insulina, la dosis y la hora de administración podrían necesitar ajustes para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, Cambio a LEVEMIR).

Insuficiencia renal

Tal como con otras insulinas, los requerimientos para LEVEMIR podrían necesitar ajustes en pacientes con impedimento renal (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética).

Insuficiencia hepática

Tal como con otras insulinas, los requerimiento para LEVEMIR podrían necesitar ajustes en pacientes con insuficiencia hepática (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética).

Partes para aplicar la inyección y reacciones alérgicas

Tal como con cualquier terapia de insulina, la lipodistrofia puede ocurrir en el sitio de la inyección y retardar la absorción de la insulina. Otras reacciones en el lugar de la inyección con terapia de insulina pueden incluir enrojecimiento, dolor, comezón, urticaria, amaratamiento e inflamación. La continua rotación del lugar de la inyección dentro de una área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones usualmente se resuelven en pocos días o pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de la inyección pueden requerir la discontinuación de LEVEMIR. En algunas instancias estas reacciones pueden estar relacionadas con factores diferentes a la insulina tales como irritantes de un agente de limpieza de la piel o una mala técnica de inyección.

Alergia sistémica: Alergia generalizada a la insulina, la cual es menos común pero potencialmente más seria, podría causar erupción generalizada de la piel (incluyendo pruritos) en todo el cuerpo, dificultad para respirar, jadeo, reducción de la presión sanguínea, pulso rápido o sudoración. Los casos severos de alergia generalizada, incluyendo la reacción anafiláctica, pueden ser de amenaza para la vida.

Condiciones intercurrentes

Los requerimientos de insulina pueden ser alterados durante condiciones intercurrentes tales como enfermedad, disturbios emocionales y otras tensiones.

Información para el paciente

LEVEMIR solo debe ser usado si la solución aparece clara e incolora, sin partículas visibles (ver Dosis y administración. Preparación y manejo). Los pacientes deben ser informados sobre los riesgos potenciales y las ventajas de la terapia con LEVEMIR, incluyendo los posibles efectos secundarios. A los pacientes se les debe ofrecer educación continua y consejo sobre las terapias con insulina, las técnicas de inyección, el manejo del

estilo de vida, el monitoreo regular de la glucosa, la prueba periódica de hemoglobina glucosilada, el reconocimiento y manejo de la hipo y la hiperglucemia, la adhesión a un plan de comidas, las complicaciones de la terapia con insulina, el horario de las dosis, la instrucción para el uso de aparatos para inyectar y el apropiado almacenaje de la insulina. A los pacientes se les debe informar que las frecuentes mediciones de glucosa en la sangre, realizadas por ellos mismos, son necesarias para alcanzar un efectivo control glucémico que evite tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia. Los pacientes deben ser instruidos sobre el manejo de situaciones especiales tales como condiciones intercurrentes (enfermedad, estrés o disturbios emocionales), una inadecuada o nula dosis de insulina, la inadvertida administración de una dosis más alta de insulina, la ingestión inadecuada de alimentos o la falta de alimentos. Refiera a los pacientes a la circular “Información para el paciente” de LEVEMIR para obtener información adicional. Tal como con todos los pacientes que tienen diabetes, la habilidad para concentrarse y/o reaccionar puede ser impedida como resultado de una hipoglucemia o hiperglucemia. A las pacientes con diabetes se les debe advertir que informen a sus médicos profesionales si están embarazadas o están contemplando el embarazo (ver Precauciones. Embarazo).

Pruebas de laboratorio

Tal como con todas las terapias de insulina, la respuesta terapéutica a LEVEMIR debe ser monitoreada con pruebas periódicas de glucosa en la sangre. La medición periódica de HbA1c es recomendada para el monitoreo del control glucémico de largo plazo.

Interacciones con el medicamento

Un número de sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y se pueden requerir ajustes en la dosis de insulina y particularmente un monitoreo cercano. Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden reducir el efecto de la insulina que disminuye la glucosa en la sangre: corticosteroides, danazol, diuréticos, agentes simpatomiméticos (por ejemplo, epinefrina, albuterol, terbutalina), isoniazida, derivados de fenotiazina, somatropina, hormonas de la tiroides, estrógenos, progestógenos, (por ejemplo, en anticonceptivos orales).

Los siguientes son ejemplos de sustancias que pueden incrementar el efecto de la insulina en la disminución de azúcar en la sangre y la susceptibilidad a la hipoglucemia: medicinas antidiabéticas orales, inhibidores ACE, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inhibidores MAO, propoxifeno, salicilatos, somatostatina análoga (por ejemplo, octreotide), y antibióticos sulfonamida. Bloqueadores beta, clonidina, sales de litio y alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto de la insulina de disminuir la glucosa en la sangre. La pentamidina puede causar hipoglucemia, la cual a veces puede ser seguida por hiperglucemia. En adición, bajo la influencia de productos medicinales simpatolíticos tales como bloqueadores beta, clonidina, guanetidina, y reserpina, los signos de hipoglucemia pueden haberse reducido o estar ausentes. Los resultados de los estudios de enlaces de proteína *in-vitro* e *in-vivo* demuestran que no hay interacción clínica relevante entre la insulina detemir y los ácidos grasos u otras proteínas ligadas al medicamento.

Mezcla de insulinas

Si se mezcla LEVEMIR con otras preparaciones de insulina, el perfil de acción de uno o de ambos componentes individuales podría cambiar. Mezclar LEVEMIR con aspartado de insulina, una insulina análoga de rápida acción, resultó en una reducción de aproximadamente 40% en AUC (0-2h) y Cmax en comparación con inyecciones separadas cuando la relación con el aspartado de insulina y LEVEMIR fue de menos de 50%.

LEVEMIR NO se debe mezclar o diluir con ninguna otra preparación de insulina.

Carcinogenicidad. Mutagenicidad. Impedimento de fertilidad.

Estudios estándar de 2 años sobre carcinogenicidad en animales no han sido realizados. La insulina detemir resultó negativa como genotóxico potencial en el estudio de mutación revertida in-vitro en bacteria, en la prueba humana de aberración periférica de los cromosomas en los linfocitos de la sangre, y en la prueba in-vivo de micronúcleos de ratón.

Embarazo: efectos teratogénicos: embarazo categoría C

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario, la insulina detemir fue administrada en ratas hembra antes de aparearse, durante el apareamiento y después del embarazo en dosis de 300 nmol/kg/día (3 veces la dosis recomendada para humanos, basado en el Area Bajo la Curva [AUC, por sus siglas en inglés] con relación al plasma). Dosis de 150 y 300 nmol/kg/día produjeron varias camadas con anomalías viscerales. Dosis de hasta 900 nmol/kg/día (aproximadamente 135 veces la dosis recomendada para humanos basada en la relación AUC) fueron dadas a conejos durante la organogénesis. La dosis relacionada a una droga incrementa la incidencia de fetos con anomalías en la vesícula biliar tales como vesícula biliar pequeña, bilobulada, bifurcada y perdida fueron observadas en la dosis de 900 nmol/kg/day. Estudios de desarrollo embriofetal en la rata y el conejo que incluyeron grupos de control con insulina humana concurrente indicaron que la insulina detemir y la insulina humana tuvieron efectos similares en cuanto a la embriotoxicidad y la teratogenicidad.

Madres lactantes

No se sabe si el LEVEMIR se excreta en cantidades significantes en la leche humana. Por esta razón, se debe actuar con precaución cuando se administre LEVEMIR en madres que estén lactando. Las pacientes con diabetes que estén lactando podrían requerir ajustes en la dosis de insulina, en el plan de alimentos o en ambos.

Uso pediátrico

En un estudio clínico controlado, las concentraciones de HbA1c y las proporciones de hipoglucemia fueron similares entre los pacientes tratados con LEVEMIR y los pacientes tratados con insulina humana NPH.

Uso geriátrico

En estudios con LEVEMIR de intermedio y largo plazo, del número total de sujetos, 85 (estudios tipo 1) y 363 (estudios tipo 2) eran de 65 años o más. No se observaron diferencias en lo general en cuanto a seguridad o efectividad entre estos sujetos y otros

más jóvenes, y otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes viejos y los más jóvenes, pero una sensibilidad mayor en los individuos más viejos no puede ser descartada. En pacientes de mayor edad con diabetes, la dosis inicial, los incrementos en la dosis y el mantenimiento de la dosis debe ser conservadora para evitar reacciones hipoglucémicas. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en pacientes de la tercera edad.

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos comúnmente asociados con la terapia de insulina humana incluyen los siguientes:

En el cuerpo entero: reacciones alérgicas (ver PRECAUCIONES, Alergia).

Piel y apéndices: lipodistrofia, prurito, erupciones generalizadas de la piel. Reacciones medias en el sitio de la inyección ocurrieron más frecuentemente con LEVEMIR que con la insulina humana NPH y usualmente se resolvió en pocos días o en pocas semanas (ver PRECAUCIONES, Alergia).

Otros:

Hipoglucemia: (ver RIESGOS y PRECAUCIONES). En pruebas de hasta 6 meses de duración en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, la incidencia de hipoglucemia grave fue comparable a la incidencia con NPH, y, como se esperaba, más grande en general en pacientes con diabetes tipo 1. (Tabla 4).

Aumento de peso: En pruebas de hasta 6 meses de duración en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, LEVEMIR estuvo asociado con un aumento de peso un tanto menor que NPH (Tabla 4). no se conoce hasta el momento si estas diferencias observadas representan diferencias verdaderas en los efectos de LEVEMIR y de la insulina NPH, debido a que estas pruebas no fueron cerradas, y los protocolos (por ejemplo dieta e instrucciones de ejercicio y monitoreo) de los tratamientos comparados no fueron específicamente dirigidos a explorar ninguna hipótesis relacionada con los efectos del peso. La significación clínica de las diferencias observadas no ha sido establecida.

Tabla 4: Seguridad en la información sobre estudios clínicos*

		Peso (kg)		Hipoglucemia (eventos/sujeto/mes)		
	Tratamiento	# de sujetos	Línea Base	Final del tratamiento	Mayor**	Menor***
Tipo 1, Estudio A	LEVEMIR NPH	N=276 N=133	75.0 75.7	75.1 76.4	0.045 0.035	2.184 3.063
Estudio C	LEVEMIR NPH	N=492 N=257	76.5 76.1	76.3 76.5	0.029 0.027	2.397 2.564
Estudio D Pediatrico	LEVEMIR NPH	N=232 N=115	N/A N/A	N/A N/A	0.076 0.083	2.677 3.203
Tipo 2, Estudio E	LEVEMIR NPH	N=237 N=239	82.7 82.4	83.7 85.2	0.001 0.006	0.306 0.595
Estudio F	LEVEMIR NPH	N=195 N=200	81.8 79.6	82.3 80.9	0.003 0.006	0.193 0.235

* Ver sección de Estudios clínicos para la descripción de los estudios individuales
** Mayor = requiere asistencia de otro individuo debido al impedimento neurológico
***Menor = glucosa en plasma <56 mg/dl, sujeto capaz de manejar el episodio por sí solo.

SOBREDOSIS

La hipoglucemia puede ocurrir como resultado de un exceso de insulina relativa a la ingestión de comida, del gasto de energía, o de ambos. Los episodios leves de hipoglucemia usualmente pueden ser tratados con glucosa oral. Ajustes en la dosis del medicamento, en los patrones de comida o del ejercicio puede ser necesarios. Episodios más

severos con coma, ataque, o impedimento neurológico pueden ser tratados con glucagón o concentrado intravenoso de glucosa intramuscular/subcutáneo. Después de una aparente recuperación clínica de hipoglucemia, una continuada observación y una ingestión adicional de carbohidratos podría ser necesaria para evitar la recurrencia de hipoglucemia.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

LEVEMIR puede ser administrado una o dos veces al día. La dosis de LEVEMIR debe ser ajustada de acuerdo a las medidas de glucosa en la sangre. La dosis de LEVEMIR debe ser individualizada en base al consejo médico, de acuerdo con las necesidades del paciente.

- Para pacientes tratados con LEVEMIR una vez al día, la dosis debe ser administrada con la comida de la noche o a la hora de acostarse.
- Para pacientes que requieren la dosis dos veces al día para un efectivo control de glucosa en la sangre, la dosis nocturna puede ser administrada ya sea con la comida de la noche, a la hora de acostarse, o 12 horas después de la dosis matutina.

LEVEMIR debe ser administrada con inyección subcutánea en el muslo, la pared abdominal o la parte superior del brazo. Los sitios de la inyección deben ser rotados dentro de la misma región. Así como con todas las insulinas, la duración de la acción variará de acuerdo a la dosis, el sitio de la inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura y el nivel de actividad física.

Determinación de la dosis de LEVEMIR

- Para pacientes con diabetes tipo1 y tipo 2 en tratamiento con bolo basal, el cambio de insulina basal a LEVEMIR puede hacerse con una base de unidad a unidad. La dosis de LEVEMIR debe ser entonces ajustada para alcanzar las metas glucémicas. En algunos pacientes con diabetes tipo 2, se puede requerir más LEVEMIR que insulina NPH. En un estudio clínico, la dosis media al final del tratamiento fue de 0.77 U/kg para LEVEMIR y de 0.52 IU/kg para la insulina humana NPH (ver Tabla 3).
- Para pacientes que actualmente están recibiendo solo insulina basal, el cambio de insulina basal a LEVEMIR puede ser hecho con base de unidad a unidad.
- Para pacientes naïve a la insulina con diabetes tipo 2 que están inadecuadamente controlados con medicamentos antidiabéticos orales, el LEVEMIR se debe ser iniciar con una dosis de 0.1 a 0.2 U/kg una vez al día en la noche o 10 unidades una o dos veces al día, y después ajustar la dosis para alcanzar la meta glucémica.
- Así como con todas las insulinas, el monitoreoienzudo de la glucosa es recomendado durante la transición y en las semanas iniciales después de ella. La dosis y la hora de las insulinas concurrentes de acción corta u otros tratamientos antidiabéticos concomitantes podrían necesitar un ajuste.

Preparación y manejo

LEVEMIR debe ser inspeccionado visualmente antes de su administración y solo se debe usar si la solución aparece clara e incolora.

El LEVEMIR no se debe mezclar o diluir con ninguna otra preparación de insulina.

Después de cada inyección, **los pacientes deben remover la aguja sin volverla a tapar**, y depositarla en un recipiente resistente a los

piquetes. Las jeringas, agujas o lancetas usadas se deben poner en recipientes “bien marcados” (tales como los recipientes rojos para peligros biológicos), recipientes de plástico duro (tales como botellas de detergente) o recipientes de metal (tales como una lata de café vacía). Tales recipientes deben ser sellados y descartados apropiadamente.

CÓMO SE SUMINISTRA

LEVEMIR está disponible en paquetes de los siguientes tamaños: cada presentación contiene 100 unidades de insulina detemir por mL (U-100).

Frasquito 10 mL	NDC 0169-3687-12
Cartuchos PenFill® de 3 mL	NDC 0169-3305-11
InnoLet® 3 mL	NDC 0169-2312-11
FlexPen® 3 mL	NDC 0169-6439-10

* Los cartuchos LEVEMIR PenFill® son para uso con el cartucho Novo Nordisk 3 mL PenFill® compatible con aparatos para insulina con agujas desechables NovoFine®.

ALMACENAMIENTO RECOMENDADO

LEVEMIR no usado debe ser almacenado a una temperatura de entre los 2° y los 8°C (de 36° a 46°F). No debe congelarse. No se debe usar LEVEMIR si ha sido congelado.

Frasquitos:

Después del uso inicial, los frasquitos se deben guardar en un refrigerador, nunca en un congelador. Si la refrigeración no es posible, el frasquito en uso puede ser mantenida sin refrigeración a temperatura ambiente, bajo los 30°C (86°F), hasta por 42 días, mientras sea mantenida tan fría como sea posible y lejos del calor y la luz directos. Los frasquitos que no se han pinchado pueden ser usados hasta la fecha de expiración impresa en la etiqueta si se los guarda en un refrigerador. Mantenga los frasquitos sin usar en la caja para que permanezcan limpios y protegidos de la luz.

Cartuchos PenFill®, FlexPen®, o InnoLet®:

Después del uso inicial, un cartucho (PenFill®) o una jeringa precargada (incluyendo FlexPen® or InnoLet®) podrían usarse hasta por 42 días si se mantienen a temperatura ambiente, bajo los 30°C (86°F). Los cartuchos en uso y las jeringas precargadas en uso NO se deben guardar en un refrigerador y NO se deben guardar con la aguja puesta. Mantenga todos los cartuchos y las jeringas precargadas lejos de calor directo y la luz del sol.

LEVEMIR PenFill®, FlexPen®, or InnoLet® sin usar (cerrados) se pueden usar hasta la fecha de vencimiento impresa en la etiqueta si se han guardado en un refrigerador. Mantenga los cartuchos sin usar y las jeringas precargadas en la caja para que permanezcan limpias y protegidas de la luz. Las condiciones de almacenamiento están resumidas en la siguiente tabla:

	Sin usar (No abiertas) <p>Temperatura ambiente (Debajo de 30°C)</p>	Sin usar (No abiertas) <p>Refrigeradas</p>	Sin usar (abiertas) <p>Temperatura ambiente (Debajo de 30°C)</p>
Frasquito 10 mL	42 días	hasta fecha de ven.	42 días <p>Refrigerado/ temperatura ambiente</p>
cartuchos PenFill® de 3 mL	42 días	hasta fecha de ven.	42 días (no refrigerar)
InnoLet® de 3 mL	42 días	hasta fecha de ven.	42 días (no refrigerar)
FlexPen® de 3 mL	42 días	hasta fecha de ven.	42 días (no refrigerar)

Solamente por receta médica.

Fecha de emisión: Octubre 19, 2005

Levemir®, NovoLog®, FlexPen®, InnoLet®, PenFill®, y NovoFine® son marcas registradas que pertenecen a Novo Nordisk A/S.

© 2005 Novo Nordisk Inc.

Fabricado para: Novo Nordisk Inc., Princeton, NJ 08540
www.novonordisk-us.com

Fabricado por: Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd, Denmark

