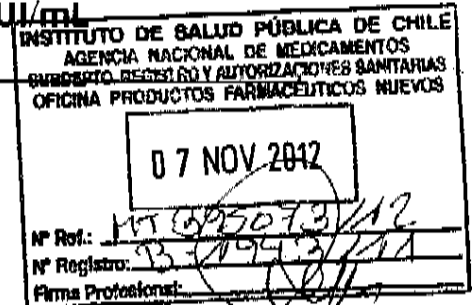


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ml

**1. PRESENTACIÓN FLEXPEN****Levemir®FlexPen®**

100 U/ml, Solución inyectable en dispositivo prellenado

Composición cualitativa y cuantitativa

1 ml de solución contiene 100 U de insulina detemir* (equivalente a 14,2 mg).

1 dispositivo prellenado contiene 3 ml equivalentes a 300 U.

* La insulina detemir se obtiene por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*.

1 unidad (U) de insulina detemir corresponde a 1 unidad internacional (UI) de insulina humana.

Forma farmacéutica

Solución inyectable transparente, incolora, neutral en dispositivo prellenado. FlexPen®

Indicaciones terapéuticas~~Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, en adolescentes y niños de 6 años en adelante.~~

Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, en adolescentes y niños de 2 años en adelante.

Posología

Levemir® es una insulina análoga basal, soluble con un efecto de duración prolongado (hasta 24 horas)

Comparado a otras terapias con productos de insulinas de bolo-basal, Levemir® no está asociada a la ganancia de peso.

El bajo riesgo de hipoglucemia nocturna comparado a insulinas NPH (protamina neutra Hagedorn) permite un ajuste más intenso hacia los objetivos de niveles de glucosa en sangre para terapia de bolo-basal

Levemir® provee un mejor control de la glucemia medida por glucosa plasmática en ayunas (GPA) comparado con el tratamiento con insulina NPH.

Levemir® puede utilizarse solo como insulina basal o en combinación con insulina de bolo. También puede utilizarse en combinación con medicamentos antidiabéticos orales o como tratamiento complementario al tratamiento con liraglutida.

Dosis

En combinación con antidiabéticos orales o como complemento a liraglutida se recomienda utilizar Levemir una vez al día, inicialmente a dosis de 10 U o de 0,1-0,2 U/kg.

La dosis de Levemir se debe ajustar en base a las necesidades individuales del paciente.

A continuación se presenta la recomendación posológica basada en los resultados del estudio:

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT395073

Reg I.S.P. N° B-1943/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

Valor medio de los auto-controles de la glucemia antes del desayuno (SMPG)	Ajuste de Dosis de Levemir®
>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	No cambia (objetivo)
Si hay una medición SMPG	
3,1- 4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2 U
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	- 4 U

Cuando se utiliza Levemir® como parte del régimen de insulina bolo-basal, Levemir® se debe administrar una o dos veces al día dependiendo de las necesidades del paciente. La dosis de Levemir® se debe ajustar de forma individual.

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.

Puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o sufre una enfermedad concomitante.

Poblaciones especiales

~~La eficacia y seguridad de Levemir® se ha demostrado en niños y adolescentes de 6 años en adelante, en estudios de hasta 6 meses.~~

Tal como ocurre con todas las insulinas, en pacientes mayores o con insuficiencia renal o hepática es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina detemir Levemir.

La eficacia y seguridad de Levemir® se ha demostrado en adolescentes y niños de 2 años en adelante, en estudios de hasta 12 meses.

Cambio desde otras insulinas

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

Como ocurre con todas las insulinas, 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).

Forma de administración

Levemir® sólo se administra por vía subcutánea. Levemir® no se debe administrar por vía intravenosa, ya que puede provocar una hipoglucemia grave. También debe evitarse la



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

administración intramuscular. Levemir® no debe utilizarse en bombas de perfusión de insulina.

Levemir® 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 anatómica para disminuir el riesgo de lipodistrofia. Tal como ocurre con todas las insulinas, 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.

Levemir® FlexPen® es un dispositivo prellenado diseñado para ser utilizado con las agujas desechables NovoFine® o NovoTwist® de una longitud de hasta 8 mm. Con FlexPen® se pueden seleccionar dosis de 1 a 60 unidades, en incrementos de 1 unidad. Levemir® FlexPen® sigue un código de colores y se acompaña de un prospecto que detalla las instrucciones de uso a seguir.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

El paciente debe consultar a su médico antes de viajar a diferentes zonas horarias ya que esto podría suponer que el paciente tenga que utilizar la insulina y comer a horas distintas.

Hiper glucemia

La dosificación inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabetes tipo 1, puede ocasionar hiper glucemia y cetoacidosis diabética. Los primeros síntomas de hiper glucemia generalmente aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En diabetes tipo 1, los acontecimientos hiper glucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis diabética la cual es potencialmente letal.

Hipog lucemia

La omisión de una comida o al ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipog lucemia.

Puede producirse una hipog lucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina. Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensiva, pueden experimentar un cambio en sus síntomas usuales de aviso de hipog lucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, generalmente 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.



Ref.: MT395073

Reg I.S.P. N° B-1943/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

Cuando los pacientes cambian a un tipo de insulina diferente, los síntomas iniciales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar o ser menos pronunciados que aquéllos experimentados con su anterior insulina.

Cambio desde otras insulinas

El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, insulina análoga) y/o método de fabricación pueden hacer que sea necesario un cambio en la dosis. Los pacientes que han cambiado otra insulina por Levemir® pueden necesitar un cambio en la dosis en comparación con la dosis utilizada con sus insulinas habituales. Si es necesario un ajuste, éste se puede realizar con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el lugar de inyección

Como con cualquier terapia insulínica, pueden producirse reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hematomas, hinchazón y picazón. La continua rotación de la zona de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en unos pocos días o unas pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en la zona de inyección pueden requerir la interrupción de Levemir®.

Combinación de tiazolidinedionas tiazolidinedionas y productos de insulina

Se han reportado casos de falla cardíaca congestiva por el uso de ~~tiazolidinedionas~~ tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollo de falla cardíaca congestiva. Ello debe tenerse en cuenta en caso que se considere el tratamiento combinado de ~~tiazolidinedionas~~ tiazolidinedionas con insulina. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados para detectar signos y síntomas de falla cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Se deberá discontinuar el uso de ~~tiazolidinedionas~~ tiazolidinedionas si ocurre algún deterioro en los síntomas cardíacos.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

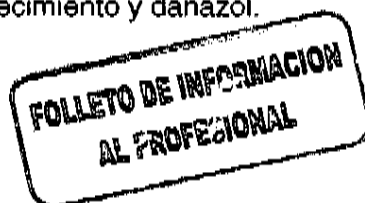
Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

Los 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.

Embarazo y lactancia

~~No existe experiencia clínica con insulina detemir durante el embarazo o lactancia.
Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina detemir y la insulina humana en cuanto a embriotoxicidad y teratogenicidad.~~
Puede considerarse el tratamiento con Levemir® durante el embarazo, si el beneficio justifica los posibles riesgos.

Un estudio clínico controlado aleatorizado en mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 comparó a Levemir® (n = 152) con insulina NPH (n = 158), ambas en combinación con insulina asparta. Los resultados mostraron una eficacia similar de insulina detemir e insulina NPH y un perfil de seguridad general similar durante el embarazo, en los resultados del embarazo al igual que en el feto y recién nacido.

Datos post comercialización de 300 resultados adicionales aproximadamente de mujeres embarazadas expuestas a Levemir® no indican efectos adversos de insulina detemir en el embarazo ni toxicidad causante de malformaciones, en el feto o en el neonato por la insulina detemir.

Los datos de animales no indican toxicidad reproductiva.

~~En general, se recomienda un control glucémico intensivo y monitorización de pacientes diabéticas durante el embarazo y cuando se planea el mismo.~~ 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. Los requerimientos de insulina generalmente disminuyen durante el primer trimestre del embarazo y aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, normalmente los requerimientos insulínicos vuelven rápidamente a los valores previos al embarazo.

Lactancia:

~~Puede resultar necesario ajustar la dosis de insulina y la dieta durante la lactancia.~~
No se sabe si se excreta insulina detemir en la leche humana. No se anticiparon efectos metabólicos en la ingesta de insulina detemir en el bebé en etapa de lactancia, ya que como la insulina detemir es un péptido, se digiere en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (por ej. conducir un auto o utilizar máquinas).



Ref.: MT395073

Reg I.S.P. N° B-1943/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. 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.

Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas en pacientes que usan Levemir® 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, ver sección c más abajo.

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

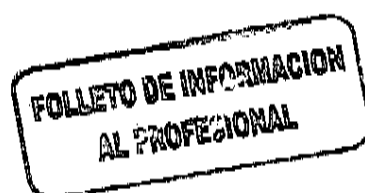
Las reacciones en el lugar de inyección se han visto con más frecuencia durante el tratamiento con Levemir que con la insulina humana. Estas reacciones incluyen dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hematomas, hinchazón y picazón en el lugar de inyección. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección son menores y de naturaleza transitoria, es decir que suelen desaparecer al continuar el tratamiento normalmente 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 asociado a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. 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.

b. Tabla de efectos adversos

Los efectos adversos enumerados a continuación están basados en los datos de los ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo a la frecuencia MedDRA y a la clasificación por órganos y sistemas.

Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

Trastornos en el sistema inmune	Poco frecuente – Reacciones alérgicas, reacciones alérgicas potenciales, urticaria, sarpullido, erupciones* Muy rara – Reacciones anafilácticas *
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy frecuente – Hipoglucemia*
Trastornos en el sistema nervioso	Rara – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuente – Desordenes de refracción Poco frecuente – Retinopatía diabética
Trastornos de piel y tejidos subcutáneos	Poco frecuente – Lipodistrofia*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Frecuente – Reacciones en el sitio de inyección Poco frecuente – Edema

* ver sección c.

c. Descripción de los efectos adversos señalados

Reacciones alérgicas, reacciones potencialmente alérgicas, urticaria, exantema, erupciones

Las reacciones alérgicas, las reacciones potencialmente alérgicas, la urticaria, el exantema y las erupciones son poco frecuentes cuando Levemir® se usa en régimen bolo-basal. Sin embargo tres estudios clínicos han demostrado que, cuando se usa en combinación con antidiabéticos orales, se puede definir como frecuente (se ha observado un 2,2% de reacciones alérgicas y reacciones potencialmente alérgicas)

Reacciones anafilácticas:

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

Hipoglucemia:



Ref.: MT395073

Reg I.S.P. N° B-1943/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL

El efecto adverso notificado con mayor frecuencia es hipoglucemia. Puede aparecer si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad para concentrarse, mareo, apetito excesivo, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones.

Lipodistrofia:

Lipodistrofia (incluye Lipohipertrofia y Lipoatrofia) puede aparecer en el lugar de inyección. Una rotación continua del sitio de inyección dentro de un área particular de inyección puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollo de éstas reacciones.

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 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. Se debe administrar glucosa intravenosa, si el paciente no responde al glucagón en 10-15 minutos. Se recomienda la administración de carbohidratos orales al paciente una vez recuperada la consciencia, a fin de prevenir una recaída.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en diabetes. Insulinas y análogos de acción prolongada para inyección. Código ATC: A10AE05.

Mecanismo de acción

Levemir® es un análogo de insulina soluble de acción prolongada con una duración de su efecto prolongada que se utiliza como insulina basal.

El perfil de acción de Levemir® es significativamente menos variable que el de la insulina NPH (protamina neutra Hagedorn) e insulina glargina.

La acción prolongada de Levemir® está mediada por la fuerte autoasociación de las moléculas de la 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 blancos que la insulina NPH. Esta combinación de mecanismos de prolongación proporciona a Levemir® una absorción y un perfil de acción más reproducibles que la insulina NPH.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL

La duración máxima de la acción es 24 horas, según la dosis, lo cual permite la administración de una o dos dosis diarias. Si 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 U/kg, Levemir® ejerce más de un 50% de su efecto máximo entre 3 y 4 horas después de la administración 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® en comparación con el tratamiento con insulina NPH, en ensayos clínicos a largo plazo.

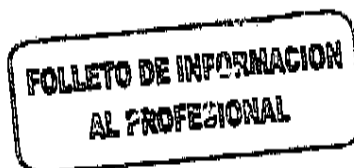
Los estudios en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina basal en combinación con antidiabéticos orales demostraron que el control glucémico (HbA_{1c}) con Levemir® es comparable al obtenido con insulina NPH y al obtenido con insulina glargina y está asociado con un menor aumento de peso. Ver Tabla 1.

Tabla 1. Cambio en el peso corporal después del tratamiento con insulina

Duración del estudio	Insulina detemir Levemir® 1 dosis diaria	Insulina detemir Levemir® 2 dosis diarias	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 utilizando la terapia combinada insulina-antidiabéticos orales, el tratamiento con Levemir® dio lugar a un 61-65% de disminución de riesgo de hipoglucemias nocturnas comparado con la insulina NPH.

Se realizó un estudio clínico aleatorizado abierto en pacientes con diabetes tipo 2 que no lograron el objetivo con productos medicinales antidiabéticos orales. El estudio comenzó con un periodo de 12 semanas de pre inclusión con liraglutida + metformina, donde 61% logró un HbA_{1c} <7%. Se aleatorizó a 39% de pacientes que no logró el objetivo para tomar Levemir® una vez al día como adicional o continuar con liraglutida + metformina por 52 semanas. La adición de Levemir® proporcionó una mayor reducción de HbA_{1c} de 7.6% a 7.1% después de 52 semanas. No hubo episodios de hipoglucemia mayor. Cuando se agregó Levemir® a liraglutida, el beneficio del peso de liraglutida se sostuvo, consulte la Tabla 2 a continuación.



Ref.: MT395073

Reg I.S.P. N° B-1943/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL

Tabla 2. Datos de estudios clínicos – Levemir® agregado a liraglutida + metformina

	Semanas de estudio	Alcatorizados Levemir® + liraglutida + metformina N = 160	Alcatorizados Liraglutida + metformina N = 149	Valor P
Media de cambio de HbA _{1c} de la evaluación basal (%)	0-26	-0.51	+0.02	<0.0001
	0-52	-0.50	0.01	<0.0001
Proporciones de pacientes que lograron objetivos de HbA _{1c} <7% (%)	0-26	43.1	16.8	<0.0001
	0-52	51.9	21.5	<0.0001
Cambio del peso corporal de la evaluación basal (kg)	0-26	-0.16	-0.95	0.0283
	0-52	-0.05	-1.02	0.0416
Episodios menores de hipoglucemia (año por paciente)	0-26	0.286	0.029	0.0037
	0-52	0.228	0.034	0.0011

En ensayos de tratamiento a largo plazo (\geq a 6 meses), en pacientes con diabetes tipo 1, incluyendo niños y adolescentes de 6 a 17 años, el control de la glucosa plasmática en ayunas mejoró con Levemir en comparación con insulina NPH cuando se administró en terapia bolo/basal. El control glucémico (HbA_{1c}) con Levemir® puede compararse con el de la insulina NPH, con menor riesgo de hipoglucemia nocturna y sin aumento de peso asociado.

En ensayos de tratamiento a largo plazo (\geq a 6 meses), en pacientes con diabetes tipo 1 recibiendo insulina terapia bolo - basal, el control de la glucosa plasmática en ayuno mejoró con Levemir® en comparación con insulina NPH. El control glucémico (HbA_{1c}) con Levemir® fue comparable con el de la insulina NPH, con menor riesgo de hipoglucemia nocturna y sin aumento de peso asociado.

En estudios clínicos que utilizan tratamiento de insulina basal-bolo, los índices generales de hipoglucemia con Levemir® e insulina NPH fueron similares. Análisis de hipoglucemia nocturna en pacientes con diabetes tipo 1 mostraron un riesgo significativamente menor de hipoglucemia menor (capaz de tratarse solos y confirmación de glucosa en sangre capilar de menos de 2.8 mmol/l o 3.1 mmol/l si se expresa como glucosa en plasma) que con insulina NPH, mientras que no se observó diferencia en la diabetes tipo 2.

El perfil de glucosa nocturna es más favorable y estable con Levemir® que con insulina NPH, resultando en un menor riesgo de hipoglucemias nocturnas.

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

Embarazo

En un estudio clínico controlado, se trató a mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 (n = 310) en un régimen de bolo-basal donde se comparó a Levemir® (n = 152) con insulina NPH (n = 158) con insulina asparta como insulina a la hora de la comida.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

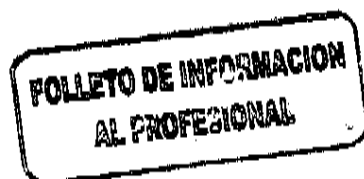
Se demostró que Levemir® no era inferior a la insulina NPH medida como HbA_{1c} a la semana gestacional 36. El desarrollo de la media de HbA_{1c} a lo largo del embarazo fue similar para los sujetos en los grupos de Levemir® e insulina NPH. El objetivo de HbA_{1c} ≤ 6.0% tanto a la semana gestacional 24 y 36 se alcanzó por 41% de los sujetos en el grupo de Levemir® y 32% en el grupo de insulina NPH. A la semana gestacional 24 y 36, la media de FPG fue estadística y significativamente menor en el grupo de Levemir® que en el grupo de insulina NPH. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento de Levemir® e insulina NPH en el índice de episodios de hipoglucemia durante el embarazo. Las frecuencias generales de eventos adversos maternos durante el embarazo fueron similares para los grupos de tratamiento de insulina Levemir® e insulina NPH; sin embargo, se observó una frecuencia numéricamente más alta de eventos adversos graves durante el embarazo en las madres (61 (40%) vs. 49 (31%)) y en la descendencia durante el embarazo y después del nacimiento (36 (24%) vs. 32 (20%)) para Levemir® en comparación con insulina NPH. El número de niños recién nacidos vivos de mujeres que se embarazaron después de la aleatorización fue de 50 (83%) para Levemir® y de 55 (89%) para insulina NPH. La frecuencia de niños con malformaciones congénitas fue de 4 (5%) en el grupo de Levemir® y de 11 (7%) en el grupo de insulina NPH. Así, 3 (4%) niños en el grupo de Levemir® y 3 (2%) niños en el grupo de insulina NPH tuvieron malformaciones mayores.

Población pediátrica

Se estudió la eficacia y seguridad de Levemir® por hasta 12 meses en dos estudios clínicos aleatorizados, controlados en adolescentes y niños con diabetes tipo 1 de 2 años de edad y más (n = 694 en total); uno de los estudios incluyó en total 82 niños entre 2 y 5 años. Ambos estudios demostraron que el control glicémico (HbA_{1c}) con Levemir® es comparable con insulina NPH cuando se administra como tratamiento basal-bolo. Además, se observó un índice menor de hipoglucemia nocturna (con base en las mediciones de SMPG (Glucosa en Plasma Monitoreada por el Paciente)) y menos aumento de peso (puntaje de SD, peso corregido para sexo y edad) con insulina detemir que con insulina NPH. Un estudio se extendió por 12 meses más (total de 24 meses de datos de tratamiento) para evaluar la formación de anticuerpos después del tratamiento a largo plazo con Levemir®. Después de un aumento en los anticuerpos de insulina durante el primer año, los anticuerpos de insulina disminuyeron durante el segundo año a un nivel ligeramente mayor que el nivel previo al tratamiento. Los resultados indican que el desarrollo de anticuerpos no tiene un efecto negativo sobre el control glicémico y la dosis de insulina detemir.

Propiedades farmacocinéticas**Absorción**

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



Ref.: MT395073

Reg I.S.P. N° B-1943/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

Si 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® que con otros preparados de insulina basal.

Distribución

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

Metabolismo

La degradación de insulina Levemir® 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

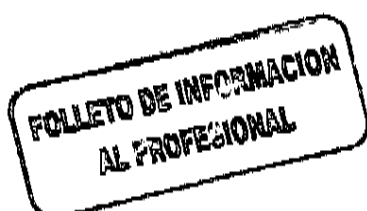
Después de la administración subcutánea en el rango de dosificación terapéutico se observa una proporcionalidad de la dosis en la concentración en suero (concentración máxima, extensión de la absorción). No hay diferencias clínicamente significativas entre géneros en cuanto a las propiedades farmacocinéticas de Levemir®. No se observaron interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas entre liraglutida y Levemir® cuando se administró una sola dosis de Levemir® 0.5 U/kg con liraglutida 1.8 mg a un estado estacionario en pacientes con diabetes tipo 2.

Poblaciones especiales

Las propiedades farmacocinéticas de Levemir® se han estudiado en niños (6-12 años) y adolescentes (13-17 años) y se han comparado con adultos con diabetes tipo 1. No hubo diferencias clínicamente significativas en cuanto a las propiedades farmacocinéticas. No hubo diferencias clínicamente significativas entre adultos y jóvenes o entre personas con insuficiencia renal o hepática y personas sanas en cuanto a la farmacocinética de Levemir®.

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios *in vitro* de líneas celulares humanas se investigó la unión de la insulina a los sitios de receptores IGF-1 y se ha demostrado que la insulina detemir tiene una reducida afinidad a ambos receptores también como un reducido efecto sobre células de crecimiento en comparación con insulinas humanas. Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico o toxicidad para la reproducción.

Información adicional**Lista de excipientes**

Glicerol, fenol, metacresol, acetato de zinc, fosfato disódico dihidrato, cloruro sódico, ácido clorhídrico / hidróxido sódico (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables

Incompatibilidades

Las sustancias añadidas a Levemir® pueden provocar la degradación de la insulina detemir, por ejemplo, si el medicamento contiene tioles o sulfitos. Levemir® no se debe añadir a los fluidos de perfusión. Este medicamento no debe ser mezclado con otros medicamentos.

Precauciones especiales de conservación

Conservar en heladera (2 °C – 8 °C). No guardar cerca del refrigerador. No congelar.

Conservar el FlexPen® con el capuchón puesto para protegerlo de la luz.

Levemir® debe protegerse del calor y la luz excesivos.

Una vez abierto o si se lleva como repuesto: no refrigerar. Conservar por debajo de 30 °C.

El periodo de validez una vez abierto es de 6 semanas.

Naturaleza y contenido del envase

3 ml de solución en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutil) y un tapón (bromobutil/poliisopreno) en un dispositivo prellenado, desechable y multidosis hecha de polipropileno en un envase cartón. Tamaños de envase de 1, 5 y 10 dispositivos prellenados. Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las agujas y Levemir® FlexPen® no se deben compartir. El cartucho no se debe rellenar.

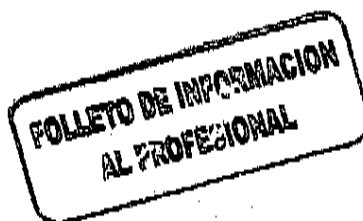
Levemir® no debe utilizarse si no tiene un aspecto claro e incoloro.

Si Levemir® se ha congelado no debe utilizarse.

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

Producido por

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dinamarca



Ref.: MT395073

Reg I.S.P. N° B-1943/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

INSTRUCCIONES DE USO PARA EL PACIENTE

No utilice Levemir®

- ▶ **Si es alérgico (hipersensible) a la insulina detemir o a cualquiera de los otros componentes de Levemir®.**
- ▶ **Si sospecha que se está iniciando una hipoglucemia (nivel bajo de glucosa en sangre)**
- ▶ **En las bombas de infusión de insulina.**
- ▶ **Si su FlexPen® se ha caído, dañado o golpeado.**
- ▶ **Si no se ha almacenado correctamente o si se ha congelado.**
- ▶ Si la insulina no tiene un aspecto claro e incoloro.
- ▶ **Después de la fecha “caducidad” que se encuentra en la etiqueta del cartucho y en el estuche después de “Cad”-**
- ▶

Antes de utilizar Levemir®

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

Método de administración

Levemir® debe inyectarse bajo la piel (vía subcutánea). Nunca debe inyectarse su insulina directamente en la vena (vía intravenosa) o el músculo (vía intramuscular). Con cada inyección varíe el lugar de inyección dentro de la misma zona que utiliza. Esto puede reducir el riesgo de que se desarrollen abultamientos o marcas en la piel. Los mejores lugares para inyectarse son: la parte delantera de los muslos, la parte delantera de la cintura (abdomen), o la parte superior de los brazos. Deberá medir el nivel de glucosa en sangre periódicamente.

Cómo usar Levemir® FlexPen®

Lea atentamente las INSTRUCCIONES DE USO de Levemir® FlexPen® que se incluyen.

Levemir®, Victoza®, FlexPen®, NovoFine® y NovoTwist® son marcas comerciales propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca

© 2012
Novo Nordisk A/S



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

**Levemir® solución para inyección en dispositivo prellenado. FlexPen®
INSTRUCCIONES DE USO PARA EL PACIENTE**

Lea atentamente las siguientes instrucciones antes de utilizar Levemir® FlexPen®.

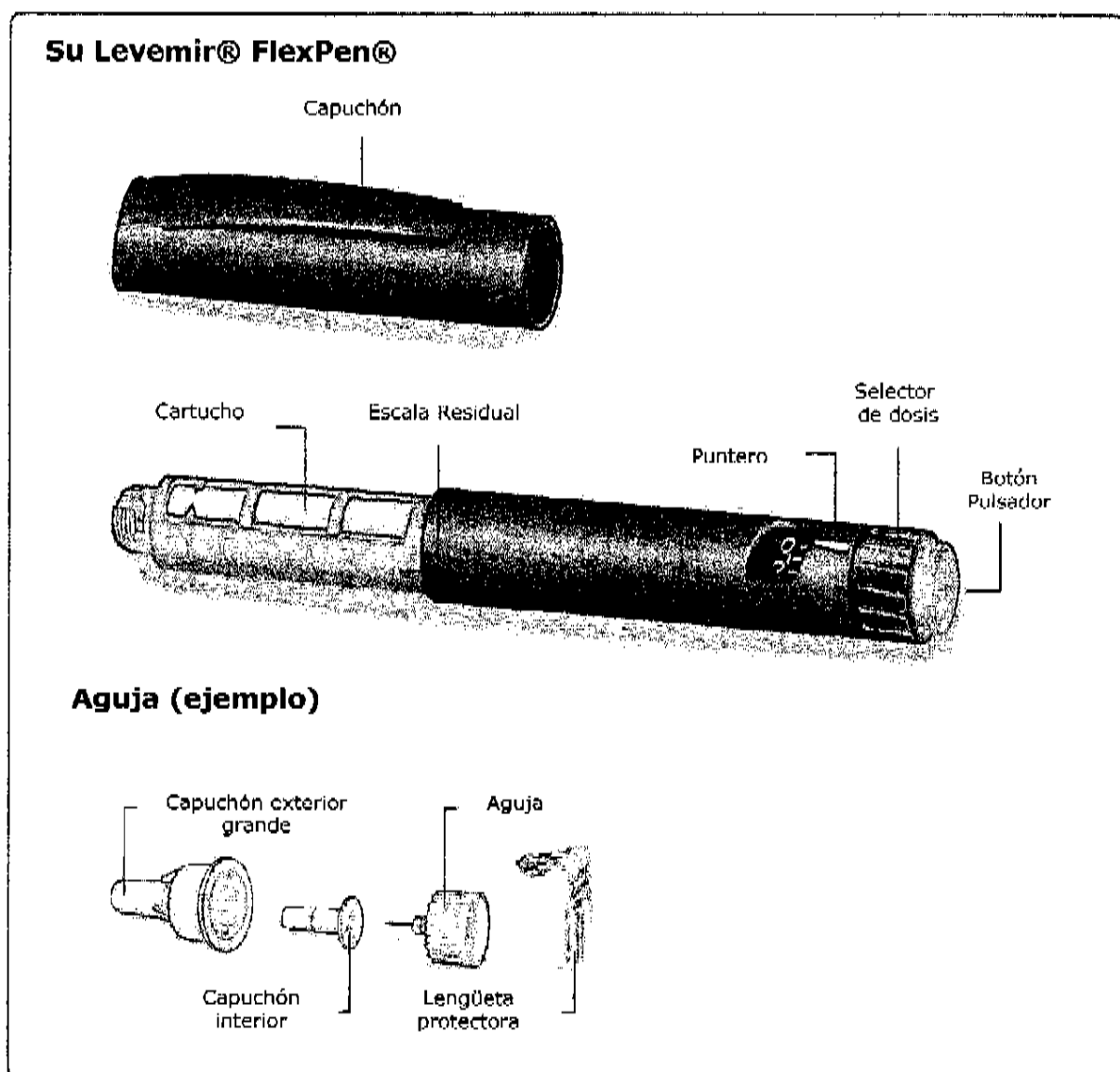
Su FlexPen® es un dispositivo para administración de insulina con dosificador único. Se pueden seleccionar dosis de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad. FlexPen® está diseñada para utilizarse con agujas desechables NovoFine® o NovoTwist® de hasta 8 mm de longitud. Como medida de precaución, lleve siempre un dispositivo de administración de insulina de repuesto por si su FlexPen® se pierde o se daña.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT395073

Reg I.S.P. N° B-1943/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**



Mantenimiento

FlexPen® está diseñada para funcionar de forma precisa y segura. Debe manejarse con cuidado. Si se cae o se golpea, existe el riesgo de que se produzcan daños o fugas de insulina.

Para limpiar el exterior de FlexPen® utilice un algodón medicinal. No la moje, la lave ni la lubrique porque podría dañarse.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

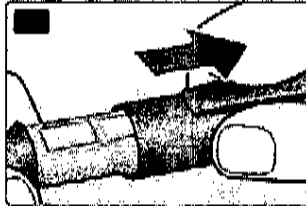
No rellene su FlexPen®.

Preparación de su Levemir® FlexPen®

Revise la etiqueta para asegurarse de que su FlexPen® contenga el tipo de insulina correcto.

A

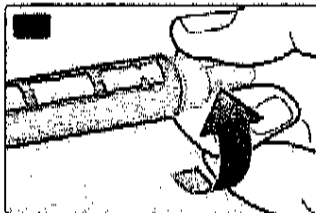
Quite el capuchón.



B

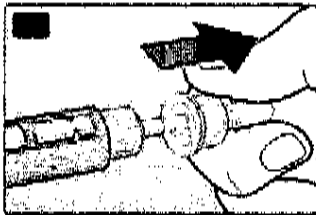
Retire la lengüeta protectora de una aguja desechable nueva.

Enrosque la aguja recta y firmemente en la FlexPen®.



C

Retire el protector exterior grande de la aguja y guárdelo para usarlo más adelante.



D

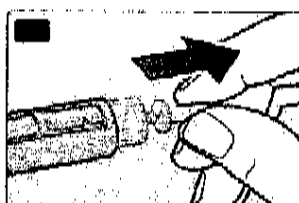
Retire el protector interior de la aguja y deséchelo.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT395073

Reg I.S.P. N° B-1943/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**



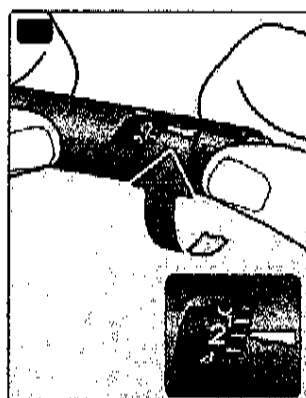
- Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección para evitar que se produzca contaminación.
- Tenga cuidado de no doblar ni dañar la aguja antes de utilizarla.
- Para reducir el riesgo de una penetración involuntaria de la aguja, nunca vuelva a colocar el protector interior de la aguja después de haberlo quitado.

Comprobación del flujo de insulina

Antes de cada inyección, es probable que se acumulen pequeñas burbujas de aire en el cartucho con el uso normal. Para evitar la inyección de aire y asegurar que la dosis que se aplique sea la correcta:

E

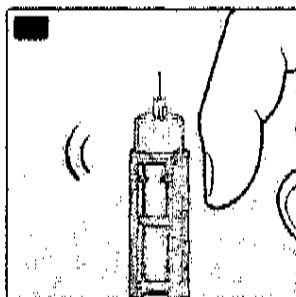
Gire el selector de dosis hasta 2 unidades.



F

Mantenga su FlexPen® con la aguja hacia arriba y golpee suavemente el cartucho con el dedo varias veces para que las burbujas de aire se concentren en la parte superior del mismo.

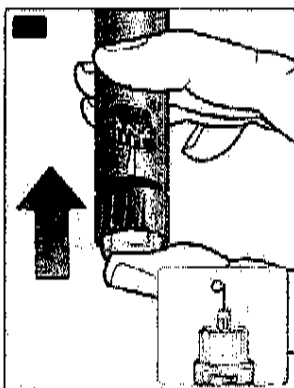
**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL****G**

Manteniendo la aguja hacia arriba, presione el pulsador hasta el final. El selector de dosis regresará a 0.

En la punta de la aguja debería aparecer una gota de insulina. En caso contrario, cambie la aguja y repita el procedimiento hasta 6 veces.

Si la gota de insulina sigue sin aparecer, significa que el dispositivo está defectuoso y deberá utilizar uno nuevo.

**Selección de la dosis**

Verifique que el selector de dosis se encuentre en 0.

H

Gire el selector de dosis hasta el número de unidades que desee inyectar.

La dosis se puede corregir hacia arriba o hacia abajo girando el selector en cualquier dirección hasta que la dosis correcta se alinee con el indicador. Al girar el selector de dosis, tenga cuidado de no presionar el pulsador porque se desperdiciaría insulina.

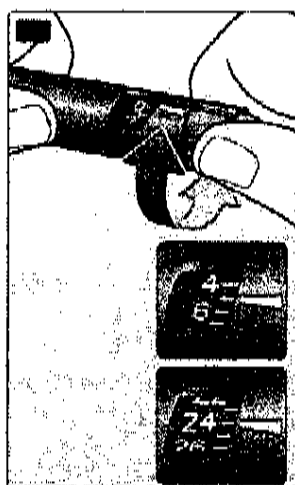
**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT395073

Reg I.S.P. N° B-1943/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL

No podrá seleccionar una dosis mayor que la cantidad de unidades que quedan en el cartucho.



- No utilice la escala residual para medir la dosis de insulina.

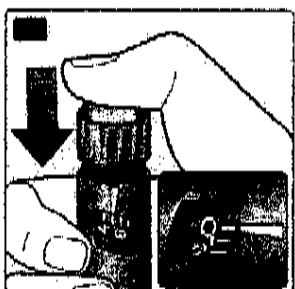
Aplicación de la inyección

Introduzca la aguja en la piel. Utilice la técnica de inyección que le indicó su médico o enfermera.

I

Inyecte la dosis presionando el pulsador completamente hasta que el 0 se alinee con el indicador. El pulsador sólo debe presionarse durante la inyección.

La acción de girar el selector por sí sola no inyectará la insulina.



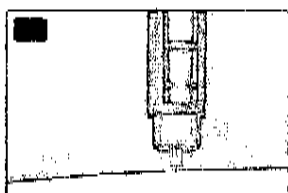
**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

J

Después de la inyección, mantenga el pulsador presionado completamente hasta que la aguja se haya retirado de la piel.

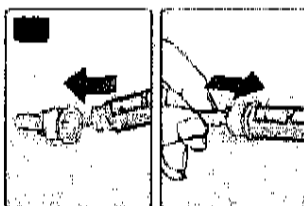
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

La aguja debe permanecer debajo de la piel por lo menos durante 6 segundos. De esta manera, se asegura que se inyecte la dosis completa.

**K**

Coloque la aguja dentro de su protector externo grande sin tocarlo. Cuando la aguja esté dentro, empuje el protector cuidadosamente hasta colocarlo en su lugar y desenrosque la aguja.

Deséchela cuidadosamente y coloque de nuevo el capuchón del dispositivo.



- Retire siempre la aguja después de cada inyección y guarde su FlexPen® sin la aguja puesta. De lo contrario, el líquido podría derramarse y hacer que las siguientes dosis sean inexactas.
- Las personas a cargo del cuidado del enfermo deben ser muy cuidadosas para evitar cualquier penetración indeseada de la aguja.
- Deseche cuidadosamente su FlexPen® usada sin la aguja.
- Las agujas y Levemir® FlexPen® no deben compartirse.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT395073

Reg I.S.P. N° B-1943/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL

2. PRESENTACIÓN PENFILL

Levemir®Penfill®

100 U/ml, Solución inyectable en cartucho

Composición cualitativa y cuantitativa

1 ml de solución contiene 100 U de insulina detemir* (equivalente a 14,2 mg).

1 cartuchoprellenado contiene 3 ml equivalentes a 300 U.

* La insulina detemir se obtiene por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*.

1 unidad (U) de insulina detemir corresponde a 1 unidad internacional (UI) de insulina humana.

Forma farmacéutica

Solución inyectable transparente, incolora, neutral en cartucho Penfill®

Indicaciones terapéuticas

~~Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, en adolescentes y niños de 6 años en adelante.~~

Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, en adolescentes y niños de 2 años en adelante.

Posología

Levemir® es una insulina análoga basal, soluble con un efecto de duración prolongado (hasta 24 horas)

Comparado a otras terapias con productos de insulinas de bolo-basal, Levemir® no está asociada a la ganancia de peso.

El bajo riesgo de hipoglucemia nocturna comparado a insulinas NPH (protamina neutra Hagedorn) permite un ajuste más intenso hacia los objetivos de niveles de glucosa en sangre para terapia de bolo-basal

Levemir® provee un mejor control de la glucemia medida por glucosa plasmática en ayunas (GPA) comparado con el tratamiento con insulina NPH.

Levemir® puede utilizarse solo como insulina basal o en combinación con insulina de bolo. También puede utilizarse en combinación con medicamentos antidiabéticos orales o como tratamiento complementario al tratamiento con liraglutida.

Dosis

En combinación con antidiabéticos orales o como complemento a liraglutida se recomienda utilizar Levemir una vez al día, inicialmente a dosis de 10 U o de 0,1-0,2 U/kg. La dosis de Levemir se debe ajustar en base a las necesidades individuales del paciente. A continuación se presenta la recomendación posológica basada en los resultados del estudio:



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

Valor medio de los auto-controles de la glucemia antes del desayuno (SMPG)	Ajuste de Dosis de Levemir®
>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	No cambia (objetivo)
Si hay una medición SMPG	
3,1- 4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2 U
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	- 4 U

Quando se utiliza Levemir® como parte del régimen de insulina bolo-basal, Levemir® se debe administrar una o dos veces al día dependiendo de las necesidades del paciente. La dosis de Levemir® se debe ajustar de forma individual.

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.

Puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o sufre una enfermedad concomitante.

Poblaciones especiales

~~La eficacia y seguridad de Levemir® se ha demostrado en niños y adolescentes de 6 años en adelante, en estudios de hasta 6 meses.~~

Tal como ocurre con todas las insulinas, en pacientes mayores o con insuficiencia renal o hepática es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de ~~insulina detemir~~ Levemir.

La eficacia y seguridad de Levemir® se ha demostrado en adolescentes y niños de 2 años en adelante, en estudios de hasta 6 meses.

Cambio desde otras insulinas

Quando se cambie desde otras insulinas de acción intermedia o prolongada a Levemir® puede que sea necesario un ajuste de la dosis y hora de administración.

Como ocurre con todas las insulinas, 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).

Forma de administración

Levemir® sólo se administra por vía subcutánea. Levemir® no se debe administrar por vía intravenosa, ya que puede provocar una hipoglucemia grave. También debe evitarse la



Ref.: MT395073

Reg I.S.P. N° B-1943/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL

administración intramuscular. Levemir® no debe utilizarse en bombas de perfusión de insulina.

Levemir® 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 anatómica para disminuir el riesgo de lipodistrofia. Tal como ocurre con todas las insulinas, 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.

Levemir® Penfill® es un cartucho diseñado para ser utilizado con los dispositivos de Novo Nordisk y las agujas desechables NovoFine® o NovoTwist® de una longitud de hasta 8 mm.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

El paciente debe consultar a su médico antes de viajar a diferentes zonas horarias ya que esto podría suponer que el paciente tenga que utilizar la insulina y comer a horas distintas.

Hiperglucemia

La dosificación inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabetes tipo 1, puede ocasionar hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Los primeros síntomas de hiperglucemia generalmente aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En diabetes tipo 1, los acontecimientos hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis diabética la cual es potencialmente letal.

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina. Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensiva, pueden experimentar un cambio en sus síntomas usuales de aviso de hipoglucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, generalmente 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.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

Cuando los pacientes cambian a un tipo de insulina diferente, los síntomas iniciales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar o ser menos pronunciados que aquéllos experimentados con su anterior insulina.

Cambio desde otras insulinas

El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, insulina análoga) y/o método de fabricación pueden hacer que sea necesario un cambio en la dosis. Los pacientes que han cambiado otra insulina por Levemir® pueden necesitar un cambio en la dosis en comparación con la dosis utilizada con sus insulinas habituales. Si es necesario un ajuste, éste se puede realizar con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el lugar de inyección

Como con cualquier terapia insulínica, pueden producirse reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hematomas, hinchazón y picazón. La continua rotación de la zona de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en unos pocos días o unas pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en la zona de inyección pueden requerir la interrupción de Levemir®.

Combinación de tiazolidinedionas tiazolidinedionas y productos de insulina

Se han reportado casos de falla cardíaca congestiva por el uso de ~~tiazolidinedionas~~ tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollo de falla cardíaca congestiva. Ello debe tenerse en cuenta en caso que se considere el tratamiento combinado de ~~tiazolidinedionas~~ tiazolidinedionas con insulina. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados para detectar signos y síntomas de falla cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Se deberá discontinuar el uso de ~~tiazolidinedionas~~ tiazolidinedionas si ocurre algún deterioro en los síntomas cardíacos.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

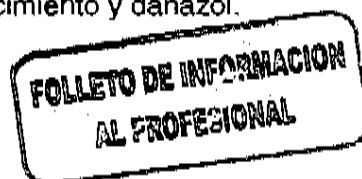
Se sabe que ciertos medicamentos interaccionan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.



Ref.: MT395073

Reg I.S.P. N° B-1943/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

Los 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.

Embarazo y lactancia

~~No existe experiencia clínica con insulina detemir durante el embarazo o lactancia.
Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina detemir y la insulina humana en cuanto a embriotoxicidad y teratogenicidad.~~
Puede considerarse el tratamiento con Levemir® durante el embarazo, si el beneficio justifica los posibles riesgos.

Un estudio clínico controlado aleatorizado en mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 comparó a Levemir® (n = 152) con insulina NPH (n = 158), ambas en combinación con insulina asparta. Los resultados mostraron una eficacia similar de insulina detemir e insulina NPH y un perfil de seguridad general similar durante el embarazo, en los resultados del embarazo al igual que en el feto y recién nacido.

Datos post comercialización de 300 resultados adicionales aproximadamente de mujeres embarazadas expuestas a Levemir® no indican efectos adversos de insulina detemir en el embarazo ni toxicidad causante de malformaciones, en el feto o en el neonato por la insulina detemir.

Los datos de animales no indican toxicidad reproductiva.

~~En general, se recomienda un control glucémico intensivo y monitorización de pacientes diabéticas durante el embarazo y cuando se planea el mismo.~~ 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. Los requerimientos de insulina generalmente disminuyen durante el primer trimestre del embarazo y aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, normalmente los requerimientos insulínicos vuelven rápidamente a los valores previos al embarazo.

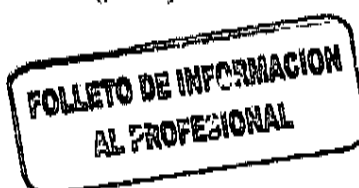
Lactancia:

No se sabe si se excreta insulina detemir en la leche humana. No se anticiparon efectos metabólicos en la ingesta de insulina detemir en el bebé en etapa de lactancia, ya que como la insulina detemir es un péptido, se digiere en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (por ej. conducir un auto o utilizar máquinas).



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. 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.

Reacciones adversas**a. Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas observadas en pacientes que usan Levemir® 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, ver sección c más abajo.

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

Las reacciones en el lugar de inyección se han visto con más frecuencia durante el tratamiento con Levemir que con la insulina humana. Estas reacciones incluyen dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación, hematomas, hinchazón y picazón en el lugar de 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 normalmente 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 asociado a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. 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.

b. Tabla de efectos adversos

Los efectos adversos enumerados a continuación están basados en los datos de los ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo a la frecuencia MedDRA y a la clasificación por órganos y sistemas.

Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT395073

Reg I.S.P. N° B-1943/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

Trastornos en el sistema inmune	Poco frecuente – Reacciones alérgicas, reacciones alérgicas potenciales, urticaria, salpullido, erupciones* Muy rara – Reacciones anafilácticas *
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy frecuente – Hipoglucemia*
Trastornos en el sistema nervioso	Rara – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuente – Desordenes de refracción Poco frecuente – Retinopatía diabética
Trastornos de piel y tejidos subcutáneos	Poco frecuente – Lipodistrofia*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Frecuente – Reacciones en el sitio de inyección Poco frecuente – Edema

* ver sección c.

c. Descripción de los efectos adversos señalados

Reacciones alérgicas, reacciones potencialmente alérgicas, urticaria, exantema, erupciones

Las reacciones alérgicas, las reacciones potencialmente alérgicas, la urticaria, el exantema y las erupciones son poco frecuentes cuando Levemir® se usa en régimen bolo-basal. Sin embargo tres estudios clínicos han demostrado que, cuando se usa en combinación con antidiabéticos orales, se puede definir como frecuente (se ha observado un 2,2% de reacciones alérgicas y reacciones potencialmente alérgicas)

Reacciones anafilácticas:

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL****Hipoglucemia:**

El efecto adverso notificado con mayor frecuencia es hipoglucemia. Puede aparecer si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad para concentrarse, mareo, apetito excesivo, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones.

Lipodistrofia:

Lipodistrofia (incluye Lipohipertrofia y Lipoatrofia) puede aparecer en el lugar de inyección. Una rotación continua del sitio de inyección dentro de un área particular de inyección puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollo de éstas reacciones.

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 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. Se debe administrar glucosa intravenosa, si el paciente no responde al glucagón en 10-15 minutos. Se recomienda la administración de carbohidratos orales al paciente una vez recuperada la consciencia, a fin de prevenir una recaída.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en diabetes. Insulinas y análogos de acción prolongada para inyección. Código ATC: A10AE05.

Mecanismo de acción

Levemir® es un análogo de insulina soluble de acción prolongada con una duración de su efecto prolongada que se utiliza como insulina basal.

El perfil de acción de Levemir® es significativamente menos variable que el de la insulina NPH (protamina neutra Hagedorn) e insulina glargina.

La acción prolongada de Levemir® está mediada por la fuerte autoasociación de las moléculas de la 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 blancos que la insulina NPH. Esta combinación de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT395073

Reg I.S.P. N° B-1943/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

mecanismos de prolongación proporciona a Levemir® una absorción y un perfil de acción más reproducibles que la insulina NPH.

La duración máxima de la acción es 24 horas, según la dosis, lo cual permite la administración de una o dos dosis diarias. Si 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 U/kg, Levemir® ejerce más de un 50% de su efecto máximo entre 3 y 4 horas después de la administración 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® en comparación con el tratamiento con insulina NPH, en ensayos clínicos a largo plazo.

Los estudios en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina basal en combinación con antidiabéticos orales demostraron que el control glucémico (HbA_{1c}) con Levemir® es comparable al obtenido con insulina NPH y al obtenido con insulina glargina y está asociado con un menor aumento de peso. Ver Tabla 1.

Tabla 1. Cambio en el peso corporal después del tratamiento con insulina

Duración del estudio	Insulina-detemir Levemir® 1 dosis diaria	Insulina-detemir Levemir® 2 dosis diarias	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 utilizando la terapia combinada insulina-antidiabéticos orales, el tratamiento con Levemir® dio lugar a un 61-65% de disminución de riesgo de hipoglucemias nocturnas comparado con la insulina NPH.

Se realizó un estudio clínico aleatorizado abierto en pacientes con diabetes tipo 2 que no lograron el objetivo con productos medicinales antidiabéticos orales. El estudio comenzó con un periodo de 12 semanas de pre inclusión con liraglutida + metformina, donde 61% logró un HbA_{1c} <7%. Se aleatorizó a 39% de pacientes que no logró el objetivo para tomar Levemir® una vez al día como adicional o continuar con liraglutida + metformina por 52 semanas. La adición de Levemir® proporcionó una mayor reducción de HbA_{1c} de 7.6% a 7.1% después de 52 semanas. No hubo episodios de hipoglucemia mayor. Cuando se agregó Levemir® a liraglutida, el beneficio del peso de liraglutida se sostuvo, consulte la Tabla 2 a continuación.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL

Tabla 2. Datos de estudios clínicos – Levemir® agregado a liraglutida + metformina

	Semanas de estudio	Aleatorizado a Levemir® + liraglutida + metformina N = 160	Aleatorizado a Liraglutida + metformina N = 149	Valor P
Media de cambio de HbA _{1c} de la evaluación basal (%)	0-26	-0.51	+0.02	<0.0001
	0-52	-0.50	0.01	<0.0001
Proporciones de pacientes que lograron objetivos de HbA _{1c} <7% (%)	0-26	43.1	16.8	<0.0001
	0-52	51.9	21.5	<0.0001
Cambio del peso corporal de la evaluación basal (kg)	0-26	-0.16	-0.95	0.0283
	0-52	-0.05	-1.02	0.0416
Episodios menores de hipoglucemia (año por paciente)	0-26	0.286	0.029	0.0037
	0-52	0.228	0.034	0.0011

~~En ensayos de tratamiento a largo plazo (≥ a 6 meses), en pacientes con diabetes tipo 1, incluyendo niños y adolescentes de 6 a 17 años, el control de la glucosa plasmática en ayunas mejoró con Levemir en comparación con insulina NPH cuando se administró en terapia bolo/basal. El control glucémico (HbA_{1c}) con Levemir® puede compararse con el de la insulina NPH, con menor riesgo de hipoglucemia nocturna y sin aumento de peso asociado.~~

En ensayos de tratamiento a largo plazo (≥ a 6 meses), en pacientes con diabetes tipo 1 recibiendo insulina terapia bolo - basal, el control de la glucosa plasmática en ayuno mejoró con Levemir® en comparación con insulina NPH. El control glucémico (HbA_{1c}) con Levemir® fue comparable con el de la insulina NPH, con menor riesgo de hipoglucemia nocturna y sin aumento de peso asociado.

En estudios clínicos que utilizan tratamiento de insulina basal-bolo, los índices generales de hipoglucemia con Levemir® e insulina NPH fueron similares. Análisis de hipoglucemia nocturna en pacientes con diabetes tipo 1 mostraron un riesgo significativamente menor de hipoglucemia menor (capaz de tratarse solos y confirmación de glucosa en sangre capilar de menos de 2.8 mmol/l o 3.1 mmol/l si se expresa como glucosa en plasma) que con insulina NPH, mientras que no se observó diferencia en la diabetes tipo 2.

El perfil de glucosa nocturna es más favorable y estable con Levemir® que con insulina NPH, resultando en un menor riesgo de hipoglucemias nocturnas.

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

Embarazo

En un estudio clínico controlado, se trató a mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 (n

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT395073

Reg I.S.P. N° B-1943/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL

= 310) en un régimen de bolo-basal donde se comparó a Levemir® (n = 152) con insulina NPH (n = 158) con insulina asparta como insulina a la hora de la comida. Se demostró que Levemir® no era inferior a la insulina NPH medida como HbA_{1c} a la semana gestacional 36. El desarrollo de la media de HbA_{1c} a lo largo del embarazo fue similar para los sujetos en los grupos de Levemir® e insulina NPH. El objetivo de HbA_{1c} ≤ 6.0% tanto a la semana gestacional 24 y 36 se alcanzó por 41% de los sujetos en el grupo de Levemir® y 32% en el grupo de insulina NPH. A la semana gestacional 24 y 36, la media de FPG fue estadística y significativamente menor en el grupo de Levemir® que en el grupo de insulina NPH. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento de Levemir® e insulina NPH en el índice de episodios de hipoglucemia durante el embarazo. Las frecuencias generales de eventos adversos maternos durante el embarazo fueron similares para los grupos de tratamiento de insulina Levemir® e insulina NPH; sin embargo, se observó una frecuencia numéricamente más alta de eventos adversos graves durante el embarazo en las madres (61 (40%) vs. 49 (31%)) y en la descendencia durante el embarazo y después del nacimiento (36 (24%) vs. 32 (20%)) para Levemir® en comparación con insulina NPH. El número de niños recién nacidos vivos de mujeres que se embarazaron después de la aleatorización fue de 50 (83%) para Levemir® y de 55 (89%) para insulina NPH. La frecuencia de niños con malformaciones congénitas fue de 4 (5%) en el grupo de Levemir® y de 11 (7%) en el grupo de insulina NPH. Así, 3 (4%) niños en el grupo de Levemir® y 3 (2%) niños en el grupo de insulina NPH tuvieron malformaciones mayores.

Población pediátrica

Se estudió la eficacia y seguridad de Levemir® por hasta 12 meses en dos estudios clínicos aleatorizados, controlados en adolescentes y niños con diabetes tipo 1 de 2 años de edad y más (n = 694 en total); uno de los estudios incluyó en total 82 niños entre 2 y 5 años. Ambos estudios demostraron que el control glicémico (HbA_{1c}) con Levemir® es comparable con insulina NPH cuando se administra como tratamiento basal-bolo. Además, se observó un índice menor de hipoglucemia nocturna (con base en las mediciones de SMPG (Glucosa en Plasma Monitoreada por el Paciente)) y menos aumento de peso (puntaje de SD, peso corregido para sexo y edad) con insulina detemir que con insulina NPH.

Un estudio se extendió por 12 meses más (total de 24 meses de datos de tratamiento) para evaluar la formación de anticuerpos después del tratamiento a largo plazo con Levemir®. Después de un aumento en los anticuerpos de insulina durante el primer año, los anticuerpos de insulina disminuyeron durante el segundo año a un nivel ligeramente mayor que el nivel previo al tratamiento. Los resultados indican que el desarrollo de anticuerpos no tiene un efecto negativo sobre el control glicémico y la dosis de insulina detemir.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL****Propiedades farmacocinéticas****Absorción**

La concentración máxima en suero se alcanza entre 6 y 8 horas después de la administración. Si 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® que con otros preparados de insulina basal.

Distribución

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

Metabolismo

La degradación de insulina Levemir® 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 hay diferencias clínicamente significativas entre géneros en cuanto a las propiedades farmacocinéticas de Levemir®. No se observaron interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas entre liraglutida y Levemir® cuando se administró una sola dosis de Levemir® 0.5 U/kg con liraglutida 1.8 mg a un estado estacionario en pacientes con diabetes tipo 2.

Poblaciones especiales

Las propiedades farmacocinéticas de Levemir® se han estudiado en niños (6-12 años) y adolescentes (13-17 años) y se han comparado con adultos con diabetes tipo 1. No hubo diferencias clínicamente significativas en cuanto a las propiedades farmacocinéticas. No hubo diferencias clínicamente significativas entre adultos y jóvenes o entre personas con insuficiencia renal o hepática y personas sanas en cuanto a la farmacocinética de Levemir®.

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios *in vitro* de líneas celulares humanas se investigó la unión de la insulina a los sitios de receptores IGF-1 y se ha demostrado que la insulina detemir tiene una reducida afinidad a ambos receptores también como un reducido efecto sobre células de crecimiento en comparación con insulinas humanas. Los datos de los estudios no clínicos



Ref.: MT395073

Reg I.S.P. N° B-1943/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico o toxicidad para la reproducción

Información adicional

Lista de excipientes

Glicerol, fenol, metacresol, acetato de zinc, fosfato disódico dihidrato, cloruro sódico, ácido clorhídrico / hidróxido sódico (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables

Incompatibilidades

Las sustancias añadidas a Levemir® pueden provocar la degradación de la insulina detemir, por ejemplo, si el medicamento contiene tioles o sulfitos. Levemir® no se debe añadir a los fluidos de perfusión. Este medicamento no debe ser mezclado con otros medicamentos.

Precauciones especiales de conservación

Conservar en heladera (2 °C – 8 °C). No guardar cerca del refrigerador. No congelar. Conservar el Penfill® dentro de su estuche para protegerlo de la luz. Levemir® debe protegerse del calor y la luz excesivos. Una vez abierto o si se lleva como repuesto: no refrigerar. Conservar por debajo de 30 °C. El período de validez una vez abierto es de 6 semanas.

Naturaleza y contenido del envase

3 ml de solución en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutil) y un tapón (bromobutil/poliisopreno). Tamaños de envase de 1, 5 y 10 cartuchos. Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las agujas y Levemir® Penfill® no se deben compartir. El cartucho no se debe rellenar. Levemir® no debe utilizarse si no tiene un aspecto claro e incoloro.

Si Levemir® se ha congelado no debe utilizarse.

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

Producido por

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dinamarca

INSTRUCCIONES DE USO PARA EL PACIENTE

No utilice Levemir®

- ▶ Si es alérgico (hipersensible) a la insulina detemir o a cualquiera de los otros componentes de Levemir®.
- ▶ Si sospecha que se está iniciando una hipoglucemia (nivel bajo de glucosa en sangre)
- ▶ En las bombas de infusión de insulina.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE 100 UI/mL**

- ▶ Si su cartucho Penfill® o el dispositivo que lo contiene se ha caído, dañado o golpeado.
- ▶ Si no se ha almacenado correctamente o si se ha congelado.
- ▶ Si la insulina no tiene un aspecto claro e incoloro.
- ▶ Después de la fecha “caducidad” que se encuentra en la etiqueta del cartucho y en el estuche después de “Cad”-

Antes de utilizar Levemir®

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

Método de administración

Levemir® debe inyectarse bajo la piel (vía subcutánea). Nunca debe inyectarse su insulina directamente en la vena (vía intravenosa) o el músculo (vía intramuscular). Con cada inyección varíe el lugar de inyección dentro de la misma zona que utiliza. Esto puede reducir el riesgo de que se desarrollen abultamientos o marcas en la piel. Los mejores lugares para inyectarse son: la parte delantera de los muslos, la parte delantera de la cintura (abdomen), o la parte superior de los brazos. Deberá medir el nivel de glucosa en sangre periódicamente.

Levemir®, Victoza®, Penfill®, NovoFine® y NovoTwist® son marcas comerciales propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca

© 2012
Novo Nordisk A/S



