

Levemir® FlexPen® insulina detemir

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Levemir® FlexPen®
insulina detemir

APRESENTAÇÕES

Solução injetável - insulina detemir 100 U/mL, em sistema de aplicação preenchido.
Embalagens contendo 1 ou 5 sistemas de aplicação preenchidos de Levemir® FlexPen®, cada um com 3 mL.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém 100 U de insulina detemir (equivalente a 14,2 mg) produzida por tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*.

Excipientes: glicerol, fenol, metacresol, acetato de zinco, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Cada sistema de aplicação preenchido de Levemir® FlexPen® contém 3 mL equivalente a 300 U. Uma unidade (U) de insulina detemir corresponde a uma unidade internacional (UI) de insulina humana.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Levemir® é indicado para o tratamento de diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças acima de 2 anos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O efeito redutor da glicose da insulina detemir é dose-dependente. O uso de insulina detemir vem sendo investigado em crianças a partir dos dois anos, em adolescentes e em adultos. A insulina detemir possui menor variabilidade entre pacientes do que a NPH e possui um efeito metabólico mais previsível, incluindo uma menor variabilidade diária em GPJ e um menor risco relativo de hipoglicemia noturna do que a NPH. Além disto, a insulina detemir oferece menor ganho de peso do que a NPH. A combinação de insulina detemir e insulina asparte em terapia basal-bolus oferece melhor controle glicêmico com menor risco de hipoglicemia, em comparação com a combinação de NPH e HSI. Estudos em pacientes com diabetes tipo 2 tratados com insulina basal em associação com medicamentos antidiabéticos orais demonstraram que o controle glicêmico (HbA_{1c}) com Levemir® é comparável ao obtido com a insulina NPH e insulina glargina e está associado a menor ganho de peso. Veja Tabela 1.

Tabela 1. Alteração no peso corporal após tratamento com insulina

Duração do estudo	Levemir® uma vez ao dia	Levemir® duas vezes ao dia	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

Em estudos com o uso da terapia de combinação-ADO, o tratamento com Levemir® resultou em um risco 61-65% menor de hipoglicemia noturna em comparação com a insulina NPH.

Em estudos clínicos utilizando a terapia insulínica basal-bolus, as taxas globais de hipoglicemia com Levemir® e insulina NPH foram similares. A análise de hipoglicemia noturna em pacientes com diabetes tipo 1 mostrou um risco significativamente reduzido de hipoglicemia noturna (capaz de auto tratamento e confirmado por glicemia capilar menor que 2,8 mmol/L ou 3,1 mmol/L (50,4 mg/dL ou 55,8 mg/dL) se expressado como glicose plasmática) do que com insulina NPH, enquanto nenhuma diferença foi observada no diabetes tipo 2.

Em estudos em longo prazo (≥ 6 meses) em pacientes com diabetes tipo 1 recebendo uma terapia com insulina basal-bolus, a glicose plasmática em jejum foi melhorada com Levemir® em comparação com insulina NPH. O controle glicêmico (HbA_{1c}) com Levemir® é comparável ao da insulina NPH, com um menor risco de hipoglicemia noturna e sem ganho de peso associado.

Foi observado o desenvolvimento de anticorpos com o uso de Levemir®. No entanto, este não parece causar qualquer impacto sobre o controle glicêmico.

Acima de 2 anos

A eficácia e segurança de Levemir® foram estudadas por mais de 12 meses em 2 estudos randomizados controlados, em adolescentes e em crianças com diabetes tipo 1 com mais de 2 anos de idade (n=694 expostos no total, Estudos NN304-1689 e NN304-1379). Os dois estudos

demonstraram que o controle glicêmico (HbA_{1c}) com Levemir® é comparável ao da insulina NPH quando administrado como terapia basal-bolus: diferença média estimada na HbA_{1c} Levemir®-NPH foi de 0,12 (-0,12; 0,36)_{IC de 95%} n= 339 no NN304-1689 e 0,09 (-0,12;0,29)_{IC de 95%} n = 347 no NN304-1379. Nos dois estudos, o índice de hipoglicemia noturna foi menor para Levemir®, razão de proporção ajustada Levemir®/NPH = 0,62 (0,47;0,84) p=0,002 n=347 (NN304-1689) e risco relativo Levemir®/NPH= 0,74 (0,55; 0,99) _{IC de 95%} p = 0,041 n = 347 (NN304-1379). Menor ganho de peso foi observado com Levemir® do que com insulina NPH: desvio padrão de peso, Levemir®-NPH foi -0,15 (-0,23; -0,07)_{IC de 95%} p<0,01 n = 347 (NN304-1689); diferença estimada na alteração média no IMC Levemir®-NPH = -0,45Kg/m² (-0,65; -0,25)_{IC de 95%} p<0,001 n=335 (NN304-1379). O desenvolvimento de anticorpos foi observado com o uso de Levemir®. O Estudo NN304-1689 foi prolongado por mais 12 meses (total de dados de tratamento de 24 meses, Estudo NN304-1690) para se avaliar a formação de anticorpos após tratamento em longo prazo com Levemir®. Os anticorpos médios contra insulina observados aumentaram durante aproximadamente a primeira metade do primeiro ano de tratamento e diminuíram durante o ano e meio restantes do estudo. Os resultados indicam que o desenvolvimento de anticorpos não exerceu efeito negativo sobre o controle glicêmico e a dose de insulina detemir.

Gravidez

Em um estudo clínico controlado randomizado, mulheres grávidas com diabetes tipo 1 (n=310) foram tratadas com um regime basal-bolus onde Levemir® (n=152) foi comparado com insulina NPH (n=158) com insulina asparte como insulina prandial.

Levemir® mostrou ser não inferior à insulina NPH como medido pela HbA_{1c} na semana 36 da gestação. O desenvolvimento da HbA_{1c} média durante a gravidez foi similar para pacientes dos grupos de Levemir® e insulina NPH.

A meta de HbA_{1c} ≤ 6,0% nas semanas 24 e 36 da gestação foi alcançada por 41% do pacientes do grupo de Levemir® e por 32% no grupo da insulina NPH.

Nas semanas 24 e 36 da gestação, a glicemia de jejum média foi menor, de forma estatisticamente significativa, no grupo de Levemir® do que no grupo de insulina NPH.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratados com Levemir® e insulina NPH na taxa de episódios de hipoglicemia durante a gravidez.

As frequências globais de eventos adversos maternos durante a gravidez foram similares nos grupos tratados com Levemir® e insulina NPH; no entanto, uma frequência numericamente mais alta de eventos adversos sérios durante a gravidez em mães (61 (40%) versus 49 (31%)) e no bebê durante a gravidez e após o nascimento (36 (24%) versus 32 (20%)) foi vista em Levemir® comparado com insulina NPH.

O número de crianças nascidas vivas de mulheres que engravidaram após a randomização foi 50 (83%) para Levemir® e 55 (89%) para insulina NPH.

A incidência de pré-eclâmpsia foi de 10.5% (16 casos) e 7.0% (11 casos) nos grupos de Levemir® e insulina NPH, respectivamente. A frequência de crianças com malformações congênitas foi 4 (5%) para o grupo de Levemir® e 11 (7%) no grupo de insulina NPH. Destas, 3 (4%) das crianças do grupo de Levemir® e 3 (2%) crianças do grupo de insulina NPH tiveram malformações graves.

Em aproximadamente um quarto dos bebês, LEVEMIR foi detectado no sangue do cordão-umbilical em níveis acima do nível inferior de quantificação (<25 pmol/L).

PLANK J, BODENLENZ M, SINNER F, MAGNES C, GÖRZER E, REGITTNIG W, ENDAHL LA, DRAEGER E, ZDRAVKOVIC M, PIEBER TR. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care*, v. 28, n. 5, p. 1107-12, 2005.

ROBERTSON KJ, SCHOENLE E, GUCEV Z, MORDHORST L, GALL MA, LUDVIGSSON J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, v. 24, n. 1, p. 27-34, 2007.

BARTLEY P C, BOGOEV M, LARSEN J, PHILOTHEOU A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabetic Medicine*, v. 25, p. 442-449.

BRAUN D, KONRAD D, LANG-MURITANO M, SCHOENLE E. Improved glycemic control and lower frequency of severe hypoglycemia with insulin detemir; long-term experience in 105 children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, v. 9, n. 4, p. 382-7, 2008.

PREUMONT V, BUYSSCHAERT M, DE BEUKELAER S, MATHIEU C. Insulin detemir in routine clinical practice: a 26-week follow-up in type 1 diabetic patients from the Belgian PREDICTIVE Cohort. *Acta Clinica Belgica*, v. 64, n. 1, p. 49-55, 2009. WUTTE A, PLANK J, BODENLENZ M, MAGNES C, REGITTNIG W, SINNER F, RÖNN B, ZDRAVKOVIC M, PIEBER TR. Proportional dose-response relationship and lower within-patient variability of insulin detemir and NPH insulin in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, v. 115, n. 7, p. 461-7, 2007.

HERMANSEN K, FONTAINE P, KUKOLJA KK, PETERKOVA V, LETH G, GALL MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*, v. 47, n. 4, p. 622-9, 2004.

THALANGE N, BERKET A, LARSEN J, HIORT L, PETERKOVA V. Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2–5 yr with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* v.12, n 7, p.632–641, 2011.

PHILIS-TSIMIKAS A, CHARPENTIER G, CLAUSON P, MARTINEZ RAVN G, ROBERTS VL, THORSTEINSSON B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clinical Therapeutics* 2006; 28 (10): 1569-81.

ROSENSTOCK J, DAVIES M, HOME PD, LARSEN J, KOENEN C, SHERNTHANER G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 3 (51): 408-416. HERMANSEN K, DAVIES M, DERENZINSKI T, MARTINEZ RAVN G, HOME P on behalf on the Levemir Treat-to-Target Study Group. A 26-week, randomized, parallel treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (6): 1269-74.

HOD MOSHE, MATHIESEN ELISABETH R, JOVANOVIC LOIS, MCCANCE DAVID R, IVANISEVIC MARINA, DURÁN-GARCIA SANTIAGO, BRONSTED LISE, NAZERI AVIDEH, DAMM PETER. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Jan; 27 (1): 7-13.

MATHIESEN ER et. al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012 Oct; 35 (10): 2012-2017.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

Levemir® é um análogo de insulina basal solúvel de longa ação com uma duração de efeito prolongada e usada como uma insulina basal. O perfil de tempo de ação de Levemir® é significativamente menos variável que o da insulina NPH e insulina glargina (Tabela 3).

Tabela 3. Variabilidade intraindividual do perfil do tempo de ação da insulina detemir, insulina NPH e insulina glargina.

Desfecho farmacodinâmico	Variância de Levemir®	Variância da insulina NPH	Variância da insulina glargina
AUC _{GIR, 0-24h}	0,074	0,466	0,231
GIR _{max}	0,053	0,209	0,130

A ação prolongada de Levemir® é mediada pela forte auto-associação das moléculas de insulina detemir no local da injeção e ligação de albumina pela cadeia lateral de ácido graxo. A insulina detemir é mais vagarosamente distribuída para tecidos periféricos alvos comparado com insulina NPH. Esses mecanismos combinados de protração fornecem um perfil de ação e absorção mais reprodutível de Levemir® comparado com insulina NPH.

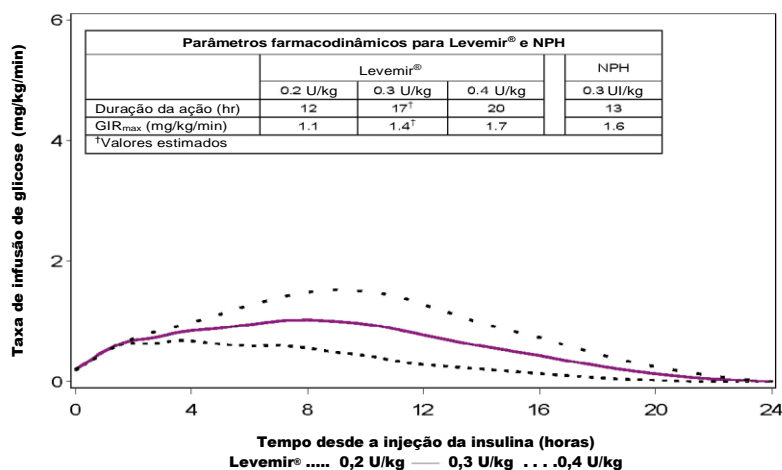


Figura 1. Perfil de atividade de Levemir® em pacientes com diabetes tipo 1

A duração de ação é de até 24 horas dependendo da dose, proporcionando a possibilidade de administração de uma ou duas vezes ao dia. Se for administrada duas vezes ao dia, o estado de equilíbrio ocorrerá após 2-3 administrações de dose. Para doses no intervalo de 0,2 - 0,4 U/kg, Levemir® exerce mais de 50% de seu efeito máximo a partir de 3-4 horas e até aproximadamente 14 horas após a administração da dose.

A proporcionalidade de dose em resposta farmacodinâmica (efeito máximo, duração de ação, efeito total) é observada após administração subcutânea.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A concentração sérica máxima é alcançada entre 6 e 8 horas após administração.

Quando administrada duas vezes ao dia, as concentrações séricas do estado de equilíbrio são alcançadas após 2-3 administrações de dose.

A variação intrapaciente na absorção é mais baixa em Levemir® que em outras preparações de insulina basal.

Distribuição

Um volume aparente de distribuição para Levemir® (aproximadamente 0,1 L/kg) indica que uma fração alta de insulina detemir está circulando no sangue.

Os resultados dos estudos *in vitro* e *in vivo* de ligação de proteína demonstram que não há nenhuma interação clinicamente relevante entre insulina detemir e ácidos graxos ou outros medicamentos ligados à proteína.

Metabolismo

A degradação de Levemir® é similar a da insulina humana; todos os metabólitos formados são inativos.

Eliminação

A meia-vida depois da administração subcutânea é determinada pela taxa de absorção do tecido subcutâneo.

A meia-vida fica entre 5 e 7 horas dependendo da dose.

Linearidade

A proporcionalidade de dose em concentrações séricas (concentração máxima, extensão de absorção) é observada após administração subcutânea na faixa da dose terapêutica.

Não há nenhuma diferença clinicamente relevante entre os sexos nas propriedades farmacocinéticas de Levemir®.

População especial

As propriedades farmacocinéticas de Levemir® foram investigadas em crianças (6-12 anos) e adolescentes (13-17 anos) e comparadas com adultos com diabetes tipo 1. Não houve nenhuma diferença nas propriedades farmacocinéticas.

Não houve nenhuma diferença clinicamente relevante na farmacocinética de Levemir® entre pessoas jovens e idosas ou entre pessoas com insuficiência renal ou hepática e pessoas saudáveis.

Dados de segurança pré-clínicos

Testes *in vitro* em linhagens celulares humanas que investigaram a ligação aos receptores de insulina e de IGF-1 mostraram que a insulina detemir tem uma afinidade reduzida para ambos receptores, assim como um efeito reduzido no crescimento de células comparado à insulina humana.

Dados não clínicos não revelaram nenhum risco especial para seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para reprodução.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à insulina detemir ou a qualquer um dos excipientes do produto.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de viajar para regiões com fuso horário diferente, o paciente deverá consultar o médico, pois isso significa que o paciente terá que administrar a insulina e realizar suas refeições em horários diferentes.

Hiperglicemia

A dosagem inadequada ou a descontinuação do tratamento podem, especialmente no diabetes tipo 1, causar hiperglicemia e cetoacidose diabética. Usualmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia ocorrem gradualmente, durante um período de horas ou dias. Os sintomas incluem sede, micção aumentada, náusea, vômito, sonolência, pele seca e rubor, boca seca, perda do apetite e também respiração com odor cetônico. No diabetes tipo 1, os eventos hiperglicêmicos não tratados podem levar a cetoacidose diabética, situação esta potencialmente letal.

Hipoglicemia

A omissão de uma refeição ou realização de exercícios físicos não planejados e extenuantes podem causar hipoglicemia.

A Hipoglicemia pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade de insulina. Pacientes cujo controle glicêmico encontra-se melhorado, por exemplo, por terapia insulínica intensificada, podem experimentar uma alteração em seus sintomas de alerta de hipoglicemia e devem ser orientados de acordo. Os sintomas usuais de alerta podem desaparecer em pacientes que tenham diabetes há muito tempo.

As doenças concomitantes, especialmente as infecções e as condições febris, aumentam as necessidades de insulina do paciente. Doenças concomitantes nos rins, fígado ou que afetam as glândulas adrenal, hipófise ou tireoide podem requerer alteração da dose de insulina.

Mudança para outra insulina

A troca para um outro tipo ou marca de insulina pelo paciente deve ser realizada sob rígida supervisão médica. As alterações de concentração, marca, tipo, origem (insulina humana, análogo da insulina humana) e/ou método de fabricação podem resultar na necessidade de mudança de dosagem. Pacientes transferidos para Levemir® de um outro tipo de insulina podem requerer uma mudança da dosagem utilizada com suas insulinas habituais. Caso seja necessário um ajuste de dose, este ajuste pode ocorrer na primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.

Reações no local da injeção

Como em qualquer terapia insulínica, reações no local da injeção podem ocorrer e incluem dor, rubor, urticária, inflamação, equimose, edema e prurido. A rotação contínua do local da injeção dentro de uma determinada área pode ajudar a reduzir ou prevenir essas reações. As reações geralmente desaparecem em alguns dias ou algumas semanas. Em raras ocasiões, reações no local da injeção requerem a descontinuação de Levemir®.

Combinação de tiazolidinedionas e insulinas

Casos de insuficiência cardíaca congestiva foram relatados quando tiazolidinedionas foram usadas em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva. Deve-se ter isto em mente se o tratamento com combinação de tiazolidinediona e insulinas for considerado. Se a combinação for utilizada, os pacientes devem ser observados quanto a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, ganho de peso e edema. Tiazolidinedionas devem ser descontinuadas se ocorrer piora dos sintomas cardíacos.

Gravidez e Lactação

Gravidez:

Categoria de risco na gravidez: A

Se você está grávida não pare de usar sua insulina e procure orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

Um estudo clínico controlado randomizado em mulheres grávidas com diabetes tipo 1 comparou Levemir® (n=152) e insulina NPH (n=158), ambos em combinação com insulina asparte. Os resultados mostraram eficácia similar entre a insulina detemir e a insulina NPH e um perfil de segurança global semelhante durante a gravidez, no desfecho da gravidez, assim como no feto e no recém-nascido.

Neste estudo clínico, a incidência de pré-eclâmpsia foi de 10.5% e 7.0% nos grupos de Levemir® e insulina NPH, respectivamente. O número e a frequência de crianças com malformações congênitas foi 4 (5%) para o grupo de Levemir® e 11 (7%) no grupo de insulina NPH. Destas, 3 (4%) das crianças do grupo de Levemir® e 3 (2%) crianças do grupo de insulina NPH tiveram malformações congênitas classificadas como graves.

O tratamento com Levemir® pode ser considerado durante a gravidez, somente se os benefícios justificarem os possíveis riscos.

Dados de pós-comercialização adicionais de aproximadamente 300 desfechos de mulheres grávidas expostas a Levemir® não indicaram nenhum efeito adverso da insulina detemir na gravidez e nenhuma malformação ou toxicidade fetal/neonatal da insulina detemir.

Dados de estudos em animais não indicaram toxicidade reprodutiva.

Recomenda-se o monitoramento e controle intensificado da glicose sanguínea em mulheres grávidas portadoras de diabetes durante toda a gravidez, ou quando houver intenção de engravidar. As necessidades de insulina normalmente declinam no primeiro trimestre, e

subsequentemente aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. Depois do parto, as necessidades de insulina normalmente retornam rapidamente aos valores anteriores à gravidez.

Lactação:

Não se sabe se a insulina detemir é excretada no leite materno. Nenhum efeito metabólico da ingestão de insulina detemir é esperado em recém-nascidos/crianças amamentados uma vez que a insulina detemir, um peptídeo, é transformada em aminoácidos no trato gastrointestinal humano. No entanto, mulheres que amamentam podem necessitar de ajustes na dose de insulina.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas:

A habilidade do paciente em concentrar-se e reagir pode ser prejudicada como resultado da hipoglicemia. Isto pode representar um risco em situações nas quais essas habilidades são de especial importância (por exemplo, ao dirigir carro ou operar máquina).

Os pacientes devem ser avisados a tomar precauções para evitar hipoglicemia ao dirigir. Isto é particularmente importante naqueles pacientes cujos sinais de alerta da hipoglicemia estão ausentes ou reduzidos, ou que apresentam episódios frequentes de hipoglicemia.

Deve-se reconsiderar a possibilidade de dirigir em tais circunstâncias.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Sabe-se que vários medicamentos interagem com o metabolismo da glicose.

As seguintes substâncias podem reduzir as necessidades de insulina: antidiabéticos orais, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos e sulfonamidas.

As seguintes substâncias podem aumentar as necessidades de insulina: contraceptivos orais, tiazidas, glicocorticoides, hormônios da tireoide, simpatomiméticos, hormônio de crescimento e danazol.

Os agentes beta-bloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia.

Octreotida/lanreotida podem aumentar ou diminuir as necessidades de insulina.

O álcool pode intensificar ou reduzir o efeito hipoglicêmico da insulina.

Incompatibilidades: Substâncias adicionadas a Levemir® podem causar degradação da insulina detemir, por exemplo, adição de produtos contendo tiois ou sulfetos. Levemir® não deve ser adicionado a fluidos de infusão. Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Levemir® FlexPen® que não estiver em uso deve ser conservado em refrigerador (temperatura entre 2 °C e 8 °C), distante do compartimento do congelador. Não congelar.

Mantenha Levemir® FlexPen® tampado para protegê-lo da luz.

Após aberto, Levemir® FlexPen® deve ser mantido em temperatura ambiente, inferior a 30 °C, longe do calor direto e luz, por no máximo 6 semanas (42 dias).

Levemir® FlexPen® deve ser descartado 42 dias após ter sido inicialmente retirado da refrigeração, mesmo que ainda tenha produto no carpule.

Este medicamento tem validade de 30 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Levemir® é uma solução injetável aquosa, com aspecto límpido e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Levemir® não deve ser usado se a solução não estiver límpida e incolor.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administração com Levemir® FlexPen®:

Levemir® é para administração **somente** por via subcutânea. Não deve ser administrado por via intravenosa, uma vez que pode resultar em hipoglicemia grave. A administração intramuscular também deve ser evitada. Levemir® não deve ser administrado em bombas de infusão de insulina.

Levemir® é administrado por via subcutânea na parede abdominal, na coxa, na parte superior do braço, na região deltoide ou na região glútea. Os locais de injeção devem ser alternados dentro da mesma região para diminuir o risco de lipodistrofia.

Assim como todas as insulinas, a duração da ação irá variar de acordo com a dose, local de injeção, fluxo sanguíneo, temperatura e nível de atividade física.

Levemir® FlexPen® é um sistema de aplicação preenchido desenvolvido para ser usado com as agulhas da Novo Nordisk. Levemir® FlexPen® dispensa de 1 a 60 unidades em incrementos de 1 unidade.

Levemir® FlexPen® é identificado por cor e as instruções detalhadas de uso se encontram ao final desta bula.

Precauções especiais de manuseio e descarte

As agulhas e Levemir® FlexPen® não devem ser compartilhados. O paciente deve ser orientado a descartar a agulha após cada injeção.

Não preencha o carpule novamente.

Levemir® que foi congelado não deve ser usado.

Levemir não deve ser diluída ou misturada com nenhuma outra preparação de insulina.

Posologia

Levemir® é um análogo de insulina basal solúvel, com duração de efeito prolongada (aproximadamente 24 horas). Comparado com outras insulinas, a terapia basal-bolus com Levemir® não está associada ao ganho de peso. O menor risco de hipoglicemia noturna comparado com a insulina NPH possibilita uma titulação de dose mais intensiva, relacionada ao nível glicêmico alvo para terapia basal-bolus.

Levemir® promove melhor controle glicêmico, como o obtido pela glicemia de jejum, comparado ao tratamento com insulina NPH. Levemir® também pode ser utilizado em combinação com antidiabéticos orais.

Dosagem

Em combinação com antidiabéticos orais, recomenda-se iniciar o tratamento com Levemir® com a administração de uma dose de 10 U ou 0,1-0,2 U/Kg uma vez ao dia. A aplicação pode ser feita a qualquer hora do dia, porém, deve ser realizada todos os dias no mesmo horário. A dosagem de Levemir® deve ser ajustada com base nas necessidades individuais dos pacientes.

Com base nos resultados dos estudos, as seguintes orientações de ajuste são recomendadas:

Média da glicose plasmática de jejum	Ajuste de dose 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
Se a medida de uma glicose plasmática de jejum for:	
3,1-4,0 mmol/L (56-72 mg/dL)	- 2 U
< 3,1 mmol/L (< 56 mg/dL)	- 4 U

Quando Levemir® é utilizado como parte de um regime basal-bolus de insulina, Levemir® deve ser administrado uma ou duas vezes ao dia, dependendo da necessidade do paciente. A dosagem deve ser ajustada individualmente.

Para pacientes que requerem doses duas vezes ao dia para otimizar o controle de glicemia, a dose noturna pode ser administrada à noite, ou antes de dormir. O ajuste de dose pode ser necessário se o paciente tiver um aumento em suas atividades físicas, mudar sua dieta habitual ou se apresentar doenças concomitantes.

População Especial: Assim como para todas as insulinas, em pacientes idosos e pacientes com disfunção renal ou hepática, o monitoramento da glicose sanguínea deve ser intensificado e a dosagem de insulina detemir deve ser ajustada individualmente.

Uso pediátrico: A eficácia e a segurança de Levemir foi demonstrada em crianças e adolescentes a partir de 2 anos de idade em estudos de 12 meses de duração.

Transferência a partir de outras insulinas: A transferência para Levemir® de insulinas de ação intermediária ou prolongada pode necessitar de ajuste de dose e tempo de administração.

Assim como para todas as insulinas, recomenda-se monitorar rigorosamente a glicose sanguínea durante a transição e nas semanas iniciais. O tratamento concomitante com outros antidiabéticos pode precisar de ajuste (dose e/ou horário de administração de antidiabéticos orais).

9. REAÇÕES ADVERSAS

a. Resumo do Perfil de Segurança

As reações adversas observadas em pacientes usando Levemir® são principalmente dose-dependentes e devido ao efeito farmacológico da insulina. Estima-se em 12% a porcentagem média de pacientes tratados que se espera apresentar reações adversas ao medicamento. A reação adversa relatada mais frequentemente durante o tratamento é a hipoglicemia, vide seção c.

A partir de investigações clínicas, sabe-se que a hipoglicemia maior, definida como aquela que requer intervenção de terceiros, ocorre em aproximadamente 6% dos pacientes tratados com Levemir®. Reações no local da injeção são mais comumente observadas durante o tratamento com Levemir® do que com insulina humana. Estas reações incluem dor, rubor, urticária, inflamação, equimose, edema e prurido no local da injeção. A maior parte das reações nos locais de injeção é leve e de natureza transitória, normalmente desaparecendo durante tratamento contínuo em alguns dias ou algumas semanas.

No início do tratamento com insulina, anomalias de refração e edema podem ocorrer. Estas reações são, geralmente, transitórias. Rápida melhora do controle glicêmico pode estar associada com neuropatia dolorosa aguda, que é, geralmente, reversível. A intensificação da terapia com insulina com melhora repentina do controle glicêmico pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética, enquanto o controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

b. Lista de Reações Adversas

As reações adversas listadas a seguir estão classificadas de acordo com a frequência e o sistema do organismo do MedDRA. As categorias de frequência são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito comum (>1/10), comum (>1/100 e <1/10), incomum (>1/1.000 e <1/100), rara (>1/10.000 e <1/1.000), muito rara (<1/10.000), não determinada (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

Distúrbios do sistema imune	Incomum: reações alérgicas, reações potencialmente alérgicas, urticária, eritema, erupções cutâneas.
	Muito rara: reações anafiláticas*

Distúrbios do metabolismo e nutrição	Muito comum: hipoglicemia*
Distúrbios do sistema nervoso	Rara: neuropatia periférica (neuropatia dolorosa)
Distúrbios da visão	Incomum: distúrbios de refração
	Incomum: retinopatia diabética
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Incomum: lipodistrofia*
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Comum: reações no local de administração
	Incomum: edema

* vide seção c

c. Descrição das principais reações adversas:

Reações alérgicas, reações potencialmente alérgicas, urticária, eritema, erupções cutâneas:

São incomuns quando Levemir® é utilizado em regime basal-bolus. Entretanto, quando o uso em combinação com antidiabéticos, três estudos clínicos mostraram frequência comum (2,2 % de reações alérgicas e reações potencialmente alérgicas foram observadas).

• Reações anafiláticas

A ocorrência de reações de hipersensibilidade generalizada (incluindo eritema de pele generalizado, prurido, sudorese, transtorno gastrointestinal, edema angioneurótico, dificuldade de respiração, palpitação e redução na pressão) é muito rara mas pode ser potencialmente uma ameaça à vida.

• Hipoglicemia

A reação adversa mais frequentemente relatada é a hipoglicemia. Ela pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade. A hipoglicemia grave pode levar à inconsciência e/ou convulsões e pode resultar em dano temporário ou permanente da função cerebral ou até a morte. Geralmente, os sintomas de hipoglicemia podem ocorrer repentinamente. Eles incluem suor frio, pele fria e pálida, fadiga, nervosismo ou tremor, ansiedade, cansaço e fraqueza incomuns, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, cefaleia, náusea e palpitações.

• Lipodistrofia

Lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia e lipoatrofia) pode ocorrer no local de administração. A rotação contínua do local de administração dentro da mesma região pode ajudar a reduzir o risco de desenvolvimento destas reações.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Uma superdose específica para insulina não pode ser definida, mas se doses muito altas forem administradas ao paciente a hipoglicemia pode desenvolver-se nos seguintes estágios:

- Episódios hipoglicêmicos leves podem ser tratados por administração oral de produtos açucarados ou glicose. Portanto, é recomendado que o paciente portador de diabetes sempre carregue produtos contendo açúcar;

- Episódios hipoglicêmicos graves, nos quais o paciente fica inconsciente, podem ser tratados com glucagon (0,5 a 1 mg) administrado via intramuscular ou via subcutânea por uma pessoa habilitada, ou com glicose administrada via intravenosa por um profissional médico. A glicose também deve ser administrada via intravenosa se o paciente não responder ao glucagon dentro de 10 a 15 minutos. Ao recuperar a consciência, recomenda-se a administração oral de carboidratos para prevenir a reincidência.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.1766.0019

Farmacêutico responsável

Luciane M. H. Fernandes – CRF/PR nº 6002

Fabricado por

Novo Nordisk A/S

DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca

Importado por

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

CEP: 83707-660 – Araucária/PR

CNPJ: 82.277.955/0001-55

Disk Novo Nordisk: 0800 14 44 88

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (18/02/2015).





Levemir® e FlexPen® são marcas de propriedade da Novo Nordisk A/S.

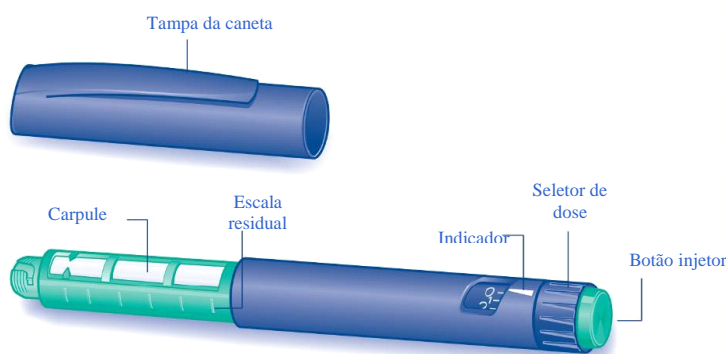
© 2014
Novo Nordisk A/S

Instruções de uso de Levemir® FlexPen®

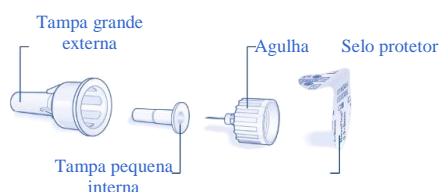
Leia cuidadosamente as instruções a seguir antes de utilizar Levemir® FlexPen®.

Levemir® FlexPen® é um sistema de aplicação de insulina. Doses de 1 a 60 unidades em incrementos de 1 unidade podem ser selecionadas. Levemir® FlexPen® foi desenvolvida para ser utilizada com agulhas descartáveis da Novo Nordisk de até 8 mm de comprimento. Como medida de prevenção, sempre carregue um sistema de aplicação de insulina reserva no caso de perder ou danificar seu Levemir® FlexPen®.

Levemir® FlexPen®



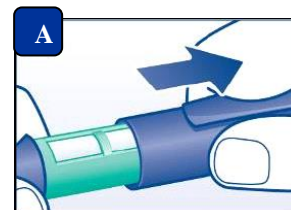
Agulha (exemplo)



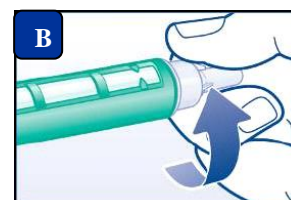
Preparando Levemir® FlexPen®

Verifique o rótulo para ter certeza que Levemir® FlexPen® contém o tipo correto de insulina.

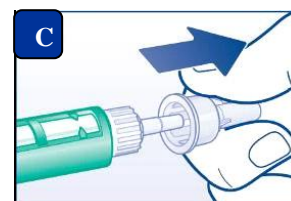
A. Retire a tampa da caneta.



B. Remova o selo protetor de uma agulha descartável nova. Rosqueie a agulha firmemente na Levemir® FlexPen®.



C. Retire a tampa grande externa da agulha e guarde-a para depois.



D. Retire a tampa pequena interna da agulha e descarte-a.



- Use sempre uma agulha nova para cada aplicação, para prevenir contaminação.
- Cuidado para não entortar ou danificar a agulha antes do uso.
- Para reduzir o risco de perfurações acidentais com a agulha, nunca recoloque a tampa pequena interna da agulha uma vez que ela tenha sido retirada.

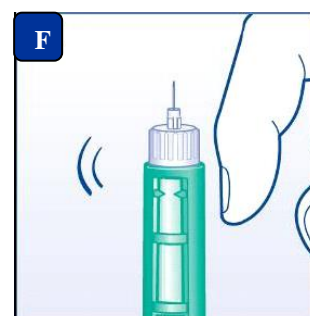
Verificando o fluxo de insulina

Antes de cada injeção, pequenas quantidades de ar podem se acumular no carpule durante seu uso normal. Para evitar a injeção de ar e ter certeza da dosagem adequada:

E. Gire o seletor de dose para selecionar 2 unidades.



F. Segure Levemir® FlexPen® com a agulha apontada para cima e bata levemente com o dedo no carpule algumas vezes para fazer com que qualquer bolha de ar vá para o topo do carpule.



G. Mantendo a agulha para cima, pressione o botão injetor completamente. O seletor de dose retorna a zero.

Uma gota de insulina deve aparecer na ponta da agulha. Se não, troque a agulha e repita o procedimento não mais do que 6 vezes.

Se uma gota de insulina ainda não aparecer, o sistema de aplicação está com defeito e você deve utilizar um sistema de aplicação novo.



Selecionando a dose

Verifique se o seletor de dose está ajustado ao zero.

H. Gire o seletor de dose para selecionar o número de unidades que você necessita injetar.

A dose pode ser corrigida para mais ou para menos, girando o seletor de dose em qualquer direção até que a dose correta esteja alinhada ao indicador. Ao girar o seletor de dose, tenha cuidado para não pressionar o botão injetor, pois a insulina poderá sair.

Você não pode selecionar uma dose maior do que o número de unidades disponíveis no carpule.

- Não use a escala residual para medir sua dose de insulina.



Injetando a insulina

Insira a agulha na sua pele. Utilize a técnica de injeção indicada pelo seu médico.

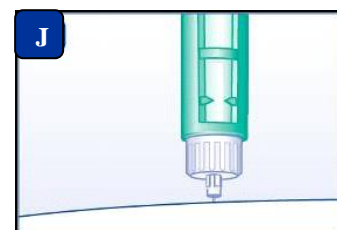
I. Injete a dose pressionando o botão injetor completamente, até que o zero se alinhe ao indicador. Certifique-se de apertar o botão injetor somente quando estiver efetuando a injeção.

Girar o seletor de dose não injetará insulina.



J. Mantenha o botão injetor totalmente pressionado após a injeção até que a agulha tenha sido retirada da pele.

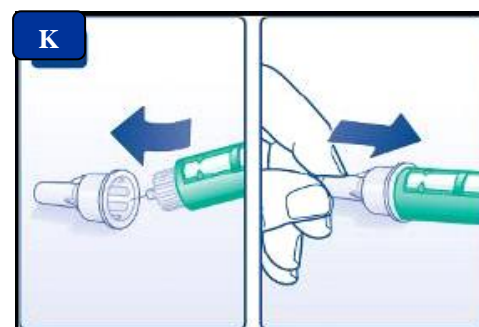
Você deve manter a agulha sob a pele por pelo menos 6 segundos. Isto garantirá que a dose total foi aplicada.



K. Encape a agulha com a tampa grande externa sem tocar na tampa.

Quando a agulha estiver encapada, cuidadosamente pressione a tampa grande externa completamente e desenrosque a agulha.

Descarte-a cuidadosamente e coloque a tampa da caneta no sistema de aplicação.



- Sempre remova a agulha após cada injeção e guarde sua Levemir® FlexPen® sem a agulha rosqueada. Se não, a insulina pode vaziar, levando à dosagem inadequada.
- Cuidadores devem ser cautelosos para manusear agulhas usadas para evitar perfurações.
- Descarte sua Levemir® FlexPen® usada cuidadosamente sem a agulha rosqueada.
- As agulhas e Levemir® FlexPen® não devem ser compartilhadas.

Manutenção

Levemir® FlexPen® foi desenvolvida para funcionar de forma precisa e segura. Ela deve ser manuseada com cuidado. Se ela for derrubada ou amassada, há um risco de ser danificada e de ocorrer vazamento de insulina. A parte externa de Levemir® FlexPen® pode ser limpa com um algodão umedecido em álcool. Não a deixe de molho, nem lave ou lubrifique, pois isto poderá danificar seu mecanismo. Não preencha Levemir® FlexPen® novamente.