



LEVEMIR[®] FLEXPEN[®]

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

SOLUÇÃO INJETÁVEL

100 U/ML

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 sistema(s) de aplicação preenchido(s) de Levemir® FlexPen®, com 3 mL cada.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

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 de solução 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 1 ano.

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 de um ano de idade, 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 (Neutral Protamine Hagedorn) e HSI (Human Soluble Insulin)^{1,2,3,4,5,6}.

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 1⁹.

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 1 ano de idade

A eficácia e segurança de Levemir® foram estudadas por mais de 12 meses em 3 estudos randomizados controlados, em adolescentes e em crianças com diabetes tipo 1 com mais de 1 ano de idade (n=1045 expostos no total, Estudos NN304-1689, NN304-1379 e NN1250-3561). Os estudos incluíram o total de 167 crianças entre 1 e 5 anos de idade. Os estudos demonstraram que o controle glicêmico (HbA_{1c}) com Levemir® é comparável ao da insulina NPH e insulina degludeca quando administrado como terapia basa-bolus utilizando uma margem de não-inferioridade de 0,4%. No estudo comparando Levemir® vs insulina degludeca, o índice de episódios de hipoglicemia com cetose foi significativamente maior para Levemir®, sendo 1,09 e 0,68 episódios por paciente-ano de exposição, respectivamente. A 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 incluindo crianças acima de 2 anos foi prolongado por mais 12 meses (total de dados de tratamento de 24 meses) 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. Dados de eficácia e segurança para pacientes adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 2 foram extrapolados a partir de dados para crianças, adolescentes e adultos com diabetes *mellitus* tipo 1 e pacientes adultos com diabetes *mellitus* tipo 2. Os resultados suportam o uso de Levemir® em pacientes adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 2.

Levemir® em combinação com liraglutida e metformina

Um estudo randomizado aberto em pacientes com diabetes tipo 2 que não atingiram o objetivo com antidiabéticos orais foi conduzido. O estudo teve início com 12 semanas de liraglutida+metformina, onde 61% alcançaram HbA_{1c} <7%. Os 39% dos pacientes que não atingiram a meta foram randomizados para utilizar Levemir® uma vez ao dia ou continuar com liraglutida+metformina por 52 semanas. A adição de Levemir® causou uma redução na HbA_{1c} de 7,6% para 7,1% após 52 semanas. Não houve episódios hipoglicêmicos graves. Ao adicionar Levemir® à liraglutida, o benefício em relação ao peso foi sustentado, veja Tabela 2⁹.

Tabela 2. Dados de estudos clínicos - Levemir® em combinação com liraglutida+metformina

| | Semanas do estudo | Levemir® + liraglutida + metformina randomizados N=160 | Liraglutida + metformina randomizados N=149 | Valor P |
|--|-------------------|--|---|----------|
| Alteração média na HbA _{1c} (%) em relação ao basal | 0-26 | -0,51 | +0,02 | < 0,0001 |
| | 0-52 | -0,50 | 0,01 | < 0,0001 |
| Proporção de pacientes que alcançaram HbA _{1c} < 7% (%) | 0-26 | 43,1 | 16,8 | < 0,0001 |
| | 0-52 | 51,9 | 21,5 | < 0,0001 |
| Mudança do peso corpóreo em relação ao basal (kg) | 0-26 | -0,16 | -0,95 | 0,0283 |
| | 0-52 | -0,05 | -1,02 | 0,0416 |
| Episódios de hipoglicemia leve (por paciente/ano) | 0-26 | 0,286 | 0,029 | 0,0037 |
| | 0-52 | 0,228 | 0,034 | 0,0011 |

Levemir® em combinação com agonistas do receptor de GLP-1

Um estudo clínico de 26 semanas, duplo-cego e randomizado foi conduzido para investigar eficácia e segurança da adição de liraglutida (1,8 mg) versus placebo em pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com insulina basal com ou sem metformina. A dose de insulina foi reduzida em 20% para pacientes com valores iniciais de HbA_{1c} ≤ 8,0% a fim de minimizar o risco de hipoglicemia. Posteriormente, os pacientes foram autorizados a titular a dose de insulina para não mais do que a dose pré-randomização. Levemir® era o produto de insulina basal para 33% (n=147) dos pacientes (97,3% utilizando metformina). Nestes pacientes, a adição de liraglutida resultou em uma maior redução na HbA_{1c} comparada à adição de placebo (redução de 6,93% versus redução de 8,24%), maior diminuição da glicose plasmática em jejum (7,20 mmol/L versus 8,13 mmol/L) e um maior declínio no peso corporal (-3,47 kg versus -0,43 kg). Os valores de base para esses parâmetros eram semelhantes nos dois grupos. Os índices observados de episódios de hipoglicemia leve foram semelhantes e episódios graves de hipoglicemia não foram observados em ambos os grupos.¹²

Gravidez

Em um estudo prospectivo de segurança pós-autorização não intervencional, mulheres grávidas com diabetes tipo 1 ou tipo 2 expostas a Levemir® (n = 727) ou outras insulinas basais (n = 730) foram monitoradas para resultados adversos na gravidez. Os resultados do estudo indicaram que Levemir® não está associado a um risco excessivo, quando comparado a outras insulinas basais, em mulheres com diabetes pré-existente.

O desfecho primário foi o número de gestações que completaram ≥ 22 semanas de gestação sem nenhum dos seguintes eventos: Malformações congênitas graves, morte perinatal ou morte neonatal. Um total de 20 casos com pelo menos um desses resultados adversos da gravidez em 667 que completaram ≥ 22 semanas de gestação foram observados no grupo Levemir®, e um total de 30 casos de 663 foram observados no outro grupo de insulina basal. Ao comparar Levemir® com outras insulinas basais, 97,0% no grupo Levemir® e 95,5% no outro grupo de insulina basal não tiveram nenhum desses resultados adversos na gravidez, resultando em uma diferença de risco de 0,015

(-0,01; 0,04; IC de 95%). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre Levemir® e outras insulinas basais para os desfechos de malformação (aborto induzido devido a malformações congênitas graves, malformações congênitas graves ou malformações congênitas leves) (Tabela 3). Além disso, nenhuma diferença entre os tratamentos foi observada para controle glicêmico durante a gravidez, para quaisquer outros resultados adversos da gravidez (hipoglicemia grave, pré-eclâmpsia, morte perinatal, morte neonatal, aborto espontâneo, macrosomia fetal, grande para a idade gestacional, parto prematuro) ou para crescimento ou presença de diabetes do bebê com 1 ano de idade.

Tabela 3. Resultados adversos da gravidez - malformações

| | Levemir® 741 fetos, dos quais 680 nascidos vivos | Outra insulina basal 740 fetos, dos quais 668 nasceram vivos | Diferença de risco bruto (IC 95%) | Ajustado* diferença de risco (IC 95%) |
|--|--|--|--------------------------------------|--|
| Aborto provocado por malformação congênita grave (n) | 5 | 9 | -0,005 (-0,015; 0,004) | -0,002 (-0,018; 0,012) |
| Nascido vivo com malformação congênita grave (n) | 15 | 17 | -0,003 (-0,020; 0,013) | 0,008 (-0,016; 0,032) |
| Nascido vivo com malformação congênita leve (n) | 49 | 68 | -0,030 (-0,060; 0,000) | -0,038 (-0,080; 0,003) |

* Ajustado para diferenças entre grupos de tratamento por correspondência de pontuação de propensão.

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), ambos em combinação 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% dos 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).

1. 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.

2. 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.

3. BARTLEY P C, BOGOEV M, LARSEN J, PHILOTHEOU A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedron 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.

4. 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.

5. 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.

6. WUTTE A, PLANK J, BODENLENZ M, MAGNES C, REGITTNIG W, SINNER F, RØNN 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.

7. 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.

8. THALANGE N, BEREKET 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.

9. Study NN 2211-1842: The effect of insulin detemir in combination with liraglutide and metformin compared to liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational trial with a 26-week extension.

10. Study NN 304-1687: A randomised, parallel-group, open-labelled, multinational trial comparing the efficacy and safety of insulin detemir (Levemir®) versus human insulin (NPH insulin), used in combination with insulin aspart as bolus insulin, in the treatment of pregnant women with type 1 diabetes.

11. Study NN 1250-3561: randomised (1:1), multi-national, multi-centre, two-arm parallel group, treat-to-target, safety and efficacy trial comparing IDeg and IDet as basal insulin in combination with IAsp as bolus insulin in subjects with T1DM between 1 and less than 18 years of age.

12. Study NN2211-3917: The effect of liraglutide versus placebo when added to basal insulin analogues with or without metformin in subjects with type 2 diabetes: A 26-week double-blind placebo-controlled randomised multicentre, multinational parallel-group trial

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 4).

Tabela 4. 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.

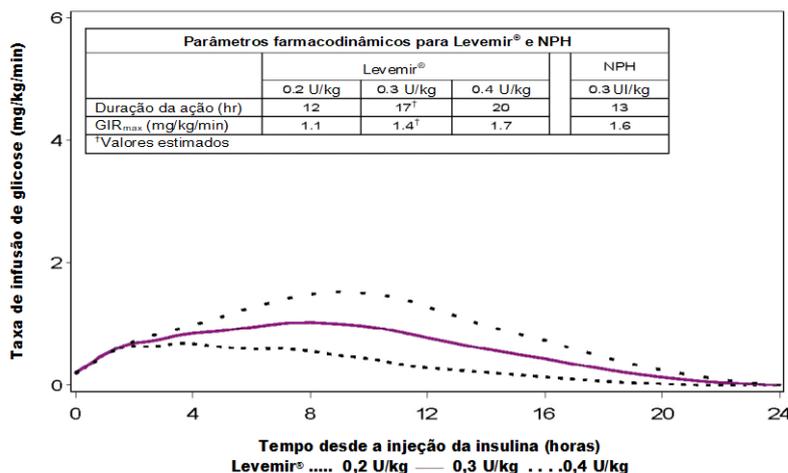


Figura 1. Perfil de atividade de Levemir® em pacientes com diabetes tipo 1

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. Menor variabilidade diária em GPJ foi demonstrada durante o tratamento com Levemir® em comparação com a NPH em ensaios clínicos de longo prazo.

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®.

Nenhuma interação farmacocinética ou farmacodinâmica foi observada entre a liraglutida e Levemir® quando administrada uma dose única de Levemir® 0,5 U/kg com liraglutida 1,8 mg no estado de equilíbrio em pacientes com diabetes tipo 2.

População especial

As propriedades farmacocinéticas de Levemir® foram investigadas em crianças jovens (1-5 anos), crianças (6-12 anos) e adolescentes (13-17 anos) e comparadas com adultos com diabetes tipo 1. Não houve diferenças nas propriedades farmacocinéticas entre crianças jovens, adolescentes e adultos.

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 1 ano

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. Em crianças, deve-se ter cuidado ao combinar as doses de insulina (especialmente em regime basal-bolus) com ingestão alimentos e atividades físicas a fim de minimizar o risco de 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 suprarrenais, 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 reduz o risco de desenvolver 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®.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Os pacientes devem ser orientados a realizar a rotação contínua do local da injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia e amiloidose cutânea. Existe um risco potencial de absorção retardada de insulina e pior controle glicêmico após injeções de insulina nos locais com essas reações. Foi relatado que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada resulta em hipoglicemia. O monitoramento da glicemia é recomendado após a alteração no local de injeção de uma área afetada para uma não afetada, e o ajuste de dose de medicamentos antidiabéticos pode ser considerado.

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.

O uso de Levemir® em mulheres grávidas com diabetes foi investigado em um estudo clínico e em um estudo prospectivo de segurança pós-autorização não intervencional (vide seção “2. Resultados de eficácia”). Além disso, uma grande quantidade de dados pós-comercialização em mulheres grávidas (mais de 4.500 resultados de gravidez) não indica malformações nem toxicidade feto/neonatal com Levemir®.

O 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.

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 reprodutiva¹⁰.

Em geral, 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.

O tratamento com Levemir® pode ser considerado durante a gravidez, se clinicamente necessário.

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.

Evitando erros de medicação e troca acidental entre insulinas

Os pacientes devem ser instruídos a sempre conferir o rótulo da insulina antes da injeção para evitar a troca acidental entre Levemir® e outras insulinas.

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, agonistas do receptor de GLP-1, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), betabloqueadores, 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 betabloqueadores 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 tióis 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

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

Em uso ou carregado como reserva, armazenar em temperatura ambiente, abaixo de 30 °C ou sob refrigeração, entre 2 °C e 8 °C, por no máximo 6 semanas (42 dias). Não congelar.

Levemir® FlexPen® deve ser descartado 42 dias após ter sido inicialmente colocado em uso, mesmo que ainda tenha produto no carpule.

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

Levemir® FlexPen® deve ser mantido longe do calor excessivo e luz direta.

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.

Transporte:

O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

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 através de injeção 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 e amiloidose cutânea (vide seções “5. Advertências e Precauções” e “9. Reações Adversas”).

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® pode ser administrado com agulhas de até 8 mm de comprimento. Seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®.

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.

Descarte:

O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. As embalagens coletoras contendo as agulhas e os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seu sistema de aplicação devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

Não tente repor o conteúdo do sistema de aplicação ou reutilizá-lo. Uma vez vazio, ele deve ser descartado.

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® pode ser utilizado isoladamente como insulina basal ou em combinação com insulina bolus.

Levemir® também pode ser utilizado em combinação com antidiabéticos orais e/ou com agonistas do receptor de GLP-1 para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 em adultos.

Dosagem

Em combinação com antidiabéticos orais ou quando adicionado à terapia de agonistas do receptor de GLP-1, recomenda-se iniciar o tratamento com Levemir® com a administração de uma dose de 0,1-0,2 U/g ou 10U **em pacientes adultos**, uma vez ao dia. A aplicação pode ser feita a qualquer hora do dia, porém, deve ser realizada todos os dias no mesmo horário. Ao adicionar um agonista do receptor de GLP-1 ao tratamento com Levemir®, é recomendado que a dose de Levemir® seja reduzida em 20% para minimizar os riscos de hipoglicemia. 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 em adultos:

Guia de titulação para adultos com diabetes tipo 2:

| 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 |
| 4,1 – 6,0 mmol/L (73-108 mg/dL) | sem mudança (alvo) |
| Uma medida de glicose plasmática de jejum | |
| 3,1-4,0 mmol/L (56-72 mg/dL) | - 2 U |
| < 3,1 mmol/L (< 56 mg/dL) | - 4 U |

*glicose plasmática auto monitorada

Guia simplificado de auto titulação para adultos com diabetes tipo 2:

| Média da glicose plasmática de jejum* | Ajuste de dose de Levemir® |
|---------------------------------------|----------------------------|
| > 6,1 mmol/L (>110 mg/dL) | + 3 U |
| 4,4 – 6,1 mmol/L (80-110 mg/dL) | sem mudança (alvo) |
| < 4,4 mmol/L (< 80 mg/dL) | - 3 U |

*glicose plasmática auto monitorada

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: Levemir® pode ser utilizado em adolescente e crianças a partir de 1 ano de idade (vide item “2. Resultados de eficácia”). Ao alterar a insulina basal para Levemir®, a redução da dose de insulina basal e em bolus deve ser considerada de forma individual, para minimizar o risco de hipoglicemia (vide item “5. Advertências e precauções”). A segurança e eficácia de Levemir® em crianças abaixo de 1 ano de idade não foi estabelecida. Não há dados disponíveis.

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 (vide item “5. Advertências e Precauções”).

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 ou insulinas de ação rápida).

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 ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ 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

As reações adversas listadas a seguir são baseadas em dados de pós-comercialização e são classificadas de acordo com a Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA.

| | |
|---|------------------------------------|
| Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Desconhecido - Amiloidose cutânea* |
|---|------------------------------------|

*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.

• Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia e lipoatrofia) e amiloidose cutânea podem ocorrer no local de administração e retardar a absorção local de insulina. A rotação do local de administração dentro de uma determinada região pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações (vide seção "5. Advertências e Precauções").

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

Farmacêutica responsável

Laura F. O. Azevedo - CRF/SP nº 100487

Fabricado por

Novo Nordisk A/S

Bagsvaerd, Dinamarca

ou

Novo Nordisk Production SAS
Chartres, França
(vide cartucho)

Importado por

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Francisco Munõz Madrid, 625
São José dos Pinhais/PR

Registrado por

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Avenida Francisco Matarazzo, 1350
São Paulo/SP
CNPJ: 82.277.955/0001-55

ou

Fabricado por

Novo Nordisk Produção Farmacêutica do Brasil Ltda.
Montes Claros/MG

Registrado por

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Avenida Francisco Matarazzo, 1350
São Paulo/SP
CNPJ: 82.277.955/0001-55
Indústria Brasileira
(vide cartucho)

SAC: 0800 0144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/12/2021.



Levemir®, FlexPen® e NovoFine® são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

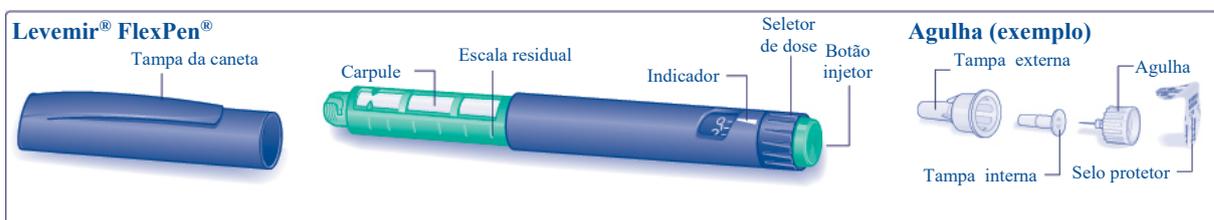
© 2021

Novo Nordisk A/S

Instruções de como utilizar Levemir® FlexPen®

Leia cuidadosamente as instruções a seguir antes de utilizar Levemir® FlexPen®. Se você não seguir cuidadosamente as instruções de uso, você poderá injetar uma dose muito alta ou muito baixa de insulina, o que pode levar a um aumento ou uma diminuição excessiva do nível de açúcar no sangue.

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® pode ser administrado com agulhas de até 8 mm de comprimento. Seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®. Como medida de prevenção, sempre carregue um sistema de aplicação de insulina reserva no caso de perder ou danificar seu Levemir® FlexPen®.



Cuidando de seu FlexPen®

Seu FlexPen® deve ser manuseado com cuidado.

Se ele for derrubado, danificado ou quebrado, há riscos de vazamento de insulina. Isso pode causar imprecisão na dose, o que pode levar ao aumento ou à diminuição do nível de açúcar no sangue.

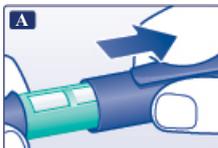
Você pode limpar a parte externa de seu FlexPen® utilizando algodão umedecido em álcool. Não o deixe de molho, nem lave ou lubrifique, pois pode danificar o sistema de aplicação.

Não preencha seu FlexPen® novamente.

Preparando Levemir® FlexPen®

Verifique o rótulo para ter certeza que Levemir® FlexPen® contém o tipo correto de insulina. Isso é especialmente importante se você utiliza mais de um tipo de insulina. Se você selecionar e injetar o tipo errado, seu nível de açúcar no sangue pode aumentar ou diminuir muito.

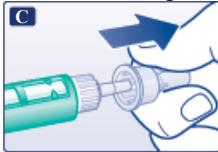
A. Retire a tampa do sistema de aplicação.



B. Remova o selo protetor de uma agulha descartável nova. Rosqueie a agulha firmemente no Levemir® FlexPen®.



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



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

Nunca tente colocar de volta a tampa interna. Você pode se perfurar com a agulha.



- △ Use sempre uma agulha nova para cada aplicação. Isso reduz o risco de contaminação, infecção e vazamento de insulina, entupimento de agulhas e imprecisão de dose.
- △ Cuidado para não entortar ou danificar a agulha antes do uso.

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 0 (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.



- ⚠ Certifique-se sempre de que a gota apareça na ponta da agulha antes de injetar. Isso garante o fluxo de insulina. Se nenhuma gota aparecer, a insulina não será aplicada, mesmo que o contador de dose possa mover-se. Isso pode indicar agulha entupida ou danificada.
- ⚠ Verifique sempre o fluxo de insulina antes de injetar. Se o fluxo não for verificado, uma dose muito baixa ou nenhuma dose de insulina pode ser injetada, Isso pode levar ao aumento do nível de açúcar no sangue.

Selecionando a dose

Verifique se o seletor de dose está ajustado a 0 (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 injetar, pois a insulina poderá sair.

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



- ⚠ Use sempre o contador de dose e o indicador de dose para ver quantas unidades você selecionou antes de injetar a insulina.
- ⚠ Não conte pelos cliques do sistema de aplicação. Se você selecionar e injetar a dose errada, seu nível de açúcar no sangue pode aumentar ou diminuir muito.
- ⚠ Não use a escala residual, ela apenas mostra aproximadamente a quantidade de insulina que resta na sua caneta.

Injetando a insulina

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

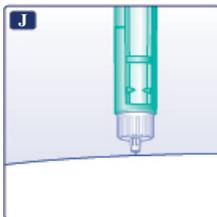
I. Injete a dose pressionando o botão injetor completamente, até que o 0 (zero) se alinhe ao indicador. Certifique-se de apertar o botão injetor somente quando estiver efetuando a injeção. Girar o seletor de dose não injetará insulina.



J. Mantenha o botão injetor totalmente pressionado e mantenha a agulha sob a pele por pelo menos 6 segundos. Isto garantirá que a dose total foi aplicada.

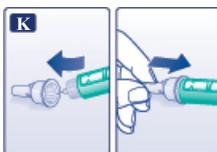
Retire a agulha da pele e em seguida, solte o botão injetor.

Certifique-se de que o seletor de dose retornou a 0 (zero) após a injeção. Se o seletor de dose parar antes de retornar a 0 (zero), a dose não terá sido aplicada por inteiro, o que pode resultar no aumento de açúcar no sangue.



K. Leve a agulha para dentro da tampa externa sem tocar na tampa. Quando a agulha estiver tampada, cuidadosamente pressione a tampa externa completamente e desrosque a agulha.

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



⚠ Sempre remova a agulha após cada injeção e guarde seu Levemir® FlexPen® sem a agulha rosqueada. Isso reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento de insulina, entupimento da agulha e imprecisão de dose.

Informações adicionais

- ⚠ Cuidadores devem ser cautelosos para manusear agulhas usadas para evitar perfurações e infecção cruzada.
- ⚠ Descarte seu Levemir® FlexPen® usado cuidadosamente sem a agulha rosqueada.

- ⚠ As agulhas não devem ser compartilhadas. Isso pode levar a infecção cruzada.
- ⚠ Levemir® FlexPen® não deve ser compartilhado. Sua medicação pode ser prejudicial à saúde de outras pessoas.
- ⚠ Mantenha sempre seu dispositivo e agulhas fora do alcance de outras pessoas, especialmente crianças.



LEVEMIR[®] PENFILL[®]

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

SOLUÇÃO INJETÁVEL

100 U/ML

Levemir® Penfill® insulina detemir

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Levemir® Penfill®
insulina detemir

APRESENTAÇÕES

Solução injetável - insulina detemir 100 U/mL, em carpule.
Embalagens contendo 5 carpules de Levemir® Penfill®, cada um com 3 mL.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

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 carpule de Levemir® Penfill® 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 1 ano.

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 de um ano de idade, 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 disso, 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 (Neutral Protamine Hagedorn) e HSI (Human Soluble Insulin)^{1,2,3,4,5,6}.

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 1⁹.

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 1 ano de idade

A eficácia e segurança de Levemir® foram estudadas por mais de 12 meses em 3 estudos randomizados controlados, em adolescentes e em crianças com diabetes tipo 1 com mais de 1 ano de idade (n=1045 expostos no total, Estudos NN304-1689, NN304-1379 e NN1250-3561). Os estudos incluíram o total de 167 crianças entre 1 e 5 anos de idade. Os estudos demonstraram que o controle glicêmico (HbA_{1c}) com Levemir® é comparável ao da insulina NPH e insulina degludeca quando administrado como terapia basal-bolus utilizando uma margem de não-inferioridade de 0,4%. No estudo comparando Levemir® vs insulina degludeca, o índice de episódios hiperglicêmicos com cetose foi significativamente maior para Levemir®: 1,09 e 0,68 episódios por paciente-ano de exposição, respectivamente. A 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 incluindo crianças acima de 2 anos foi prolongado por mais 12 meses (total de dados de tratamento de 24 meses) 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. Dados de eficácia e segurança para pacientes adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 2 foram extrapolados a partir de dados para crianças, adolescentes e adultos com diabetes *mellitus* tipo 1 e pacientes adultos com diabetes *mellitus* tipo 2. Os resultados suportam a utilização de Levemir® em pacientes adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 2.

Levemir® em combinação com liraglutida e metformina

Um estudo randomizado aberto em pacientes com diabetes tipo 2 que não atingiram o objetivo com antidiabéticos orais foi conduzido. O estudo teve início com 12 semanas de liraglutida+metformina, onde 61% alcançaram HbA_{1c}<7%. Os 39% dos pacientes que não atingiram a meta foram randomizados para utilizar Levemir® uma vez ao dia ou continuar com liraglutida+metformina por 52 semanas. A adição de Levemir® causou uma redução na HbA_{1c} de 7,6% para 7,1% após 52 semanas. Não houve episódios hipoglicêmicos graves. Ao adicionar Levemir® à liraglutida, o benefício em relação ao peso foi sustentado, veja Tabela 2⁹.

Tabela 2. Dados de estudos clínicos - Levemir® em combinação com liraglutida+metformina

| | Semanas do estudo | Levemir® + liraglutida + metformina randomizados N=160 | Liraglutida + metformina randomizados N=149 | Valor P |
|--|-------------------|--|---|----------|
| Alteração média na HbA _{1c} (%) em relação ao basal | 0-26 | -0,51 | +0,02 | < 0,0001 |
| | 0-52 | -0,50 | 0,01 | < 0,0001 |
| Proporção de pacientes que alcançaram HbA _{1c} < 7% (%) | 0-26 | 43,1 | 16,8 | < 0,0001 |
| | 0-52 | 51,9 | 21,5 | < 0,0001 |
| Mudança do peso corpóreo em relação ao basal (kg) | 0-26 | -0,16 | -0,95 | 0,0283 |
| | 0-52 | -0,05 | -1,02 | 0,0416 |
| Episódios de hipoglicemia leve (por paciente/ano) | 0-26 | 0,286 | 0,029 | 0,0037 |
| | 0-52 | 0,228 | 0,034 | 0,0011 |

Levemir® em combinação com agonistas do receptor de GLP-1

Um estudo clínico de 26 semanas, duplo-cego e randomizado foi conduzido para investigar eficácia e segurança da adição de liraglutida (1,8 mg) versus placebo em pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com insulina basal com ou sem metformina. A dose de insulina foi reduzida em 20% para pacientes com valores iniciais de HbA_{1c} ≤ 8,0% a fim de minimizar o risco de hipoglicemia. Posteriormente, os pacientes foram autorizados a titular a dose de insulina para não mais do que a dose pré-randomização. Levemir® era o produto de insulina basal para 33% (n=147) dos pacientes (97,3% utilizando metformina). Nestes pacientes, a adição de liraglutida resultou em uma maior redução na HbA_{1c} comparada à adição de placebo (redução de 6,93% versus redução de 8,24%), maior diminuição da glicose plasmática em jejum (7,20 mmol/L versus 8,13 mmol/L) e um maior declínio no peso corporal (-3,47 kg versus -0,43 kg). Os valores de base para esses parâmetros foram semelhantes nos dois grupos. Os índices observados de episódios de hipoglicemia leve foram semelhantes e episódios graves de hipoglicemia não foram observados em ambos os grupos.¹²

Gravidez

Em um estudo prospectivo de segurança pós-autorização não intervencional, mulheres grávidas com diabetes tipo 1 ou tipo 2 expostas a Levemir® (n = 727) ou outras insulinas basais (n = 730) foram monitoradas para resultados adversos na gravidez. Os resultados do estudo indicaram que Levemir® não está associado a um risco excessivo, quando comparado a outras insulinas basais, em mulheres com diabetes pré-existente.

O desfecho primário foi o número de gestações que completaram ≥ 22 semanas de gestação sem nenhum dos seguintes eventos: Malformações congênicas graves, morte perinatal ou morte neonatal. Um total de 20 casos com pelo menos um desses resultados adversos da gravidez em 667 que completaram ≥ 22 semanas de gestação foram observados no grupo Levemir®, e um total de 30 casos de 663 foram observados no outro grupo de insulina basal. Ao comparar Levemir® com outras insulinas basais, 97,0% no grupo Levemir® e 95,5% no outro grupo de insulina basal não tiveram nenhum desses resultados adversos na gravidez, resultando em uma diferença de risco de 0,015 (-0,01; 0,04; IC de 95%). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre Levemir® e outras insulinas basais para os desfechos de malformação (aborto induzido devido a malformações congênicas graves, malformações congênicas graves ou malformações congênicas leves)

(Tabela 3). Além disso, nenhuma diferença entre os tratamentos foi observada para controle glicêmico durante a gravidez, para quaisquer outros resultados adversos da gravidez (hipoglicemia grave, pré-eclâmpsia, morte perinatal, morte neonatal, aborto espontâneo, macrosomia fetal, grande para a idade gestacional, parto prematuro) ou para crescimento ou presença de diabetes do bebê com 1 ano de idade.

Tabela 3. Resultados adversos da gravidez - malformações

| | Levemir® 741 fetos, dos quais 680 nascidos vivos | Outra insulina basal 740 fetos, dos quais 668 nasceram vivos | Diferença de risco bruto (IC 95%) | Ajustado* diferença de risco (IC 95%) |
|---|--|--|--------------------------------------|--|
| Aborto provocado por malformação congênita grave (n) | 5 | 9 | -0,005 (-0,015; 0,004) | -0,002 (-0,018; 0,012) |
| Nascido vivo com malformação congênita grave (n) | 15 | 17 | -0,003 (-0,020; 0,013) | 0,008 (-0,016; 0,032) |
| Nascido vivo com malformação congênita leve (n) | 49 | 68 | -0,030 (-0,060; 0,000) | -0,038 (-0,080; 0,003) |

* Ajustado para diferenças entre grupos de tratamento por correspondência de pontuação de propensão.

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), ambos em combinação 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% dos 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).

1. 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.

2. ROBERTSON KJ, SCHOENLE E, GUCEV Z, MORDHORST L, 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.

3. BARTLEY P C, BOGOEV M, LARSEN J, PHILOTHEOU A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedron 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.

4. 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.

5. 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.

6. WUTTE A, PLANK J, BODENLENZ M, MAGNES C, REGITTNIG W, SINNER F, RØNN 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.

7. 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.

8. 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.

9. Estudo NN 2211-1842: The effect of insulin detemir in combination with liraglutide and metformin compared to liraglutide and metformin in subjects with type 2 diabetes. A 26-week, randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational trial with a 26-week extension.

10. Estudo NN 304-1687: A randomised, parallel-group, open-labelled, multinational trial comparing the efficacy and safety of insulin detemir (Levemir®) versus human insulin (NPH insulin), used in combination with insulin aspart as bolus insulin, in the treatment of pregnant women with type 1 diabetes.

11. Estudo NN 1250-3561: randomised (1:1), multi-national, multi-centre, two-arm parallel group, treat-to-target, safety and efficacy trial comparing IDeg and IDet as basal insulin in combination with IAsp as bolus insulin in subjects with T1DM between 1 and less than 18 years of age.

12. Estudo NN2211-3917: The effect of liraglutide versus placebo when added to basal insulin analogues with or without metformin in subjects with type 2 diabetes: A 26-week double-blind placebo-controlled randomised multicentre, multinational parallel-group trial

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 4).

Tabela 4. 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.

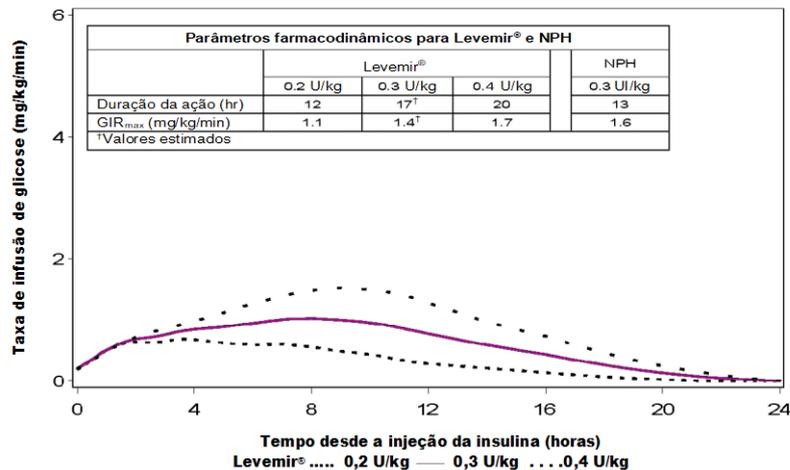


Figura 1 Perfil de atividade de Levemir® em pacientes com diabetes tipo 1

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. Menor variabilidade diária em GPJ foi demonstrada durante o tratamento com Levemir® em comparação com a NPH em ensaios clínicos de longo prazo.

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®.

Nenhuma interação farmacocinética ou farmacodinâmica foi observada entre a liraglutida e Levemir® quando administrada uma dose única de Levemir® 0,5 U/kg com liraglutida 1,8 mg no estado de equilíbrio em pacientes com diabetes tipo 2.

População especial

As propriedades farmacocinéticas de Levemir® foram investigadas em crianças jovens (1-5 anos), crianças (6-12 anos) e adolescentes (13-17 anos) e comparadas com as de adultos com diabetes tipo 1. Não houve diferenças nas propriedades farmacocinéticas entre crianças jovens, adolescentes e adultos.

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 1 ano.

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. Em crianças, deve-se ter cuidado ao combinar as doses de insulina (especialmente em regime basal-bolus) com ingestão alimentos e atividades físicas a fim de minimizar o risco de 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 reduz o risco de desenvolver 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®.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Os pacientes devem ser orientados a realizar a rotação contínua do local da injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia e amiloidose cutânea. Existe um risco potencial de absorção retardada de insulina e pior controle glicêmico após injeções de insulina nos locais com essas reações. Foi relatado que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada resulta em hipoglicemia. O monitoramento da glicemia é recomendado após a alteração no local de injeção de uma área afetada para uma não afetada, e o ajuste de dose de medicamentos antidiabéticos pode ser considerado.

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.

O uso de Levemir® em mulheres grávidas com diabetes foi investigado em um estudo clínico e em um estudo prospectivo de segurança pós-autorização não intervencional (vide seção “2. Resultados de eficácia”). Além disso, uma grande quantidade de dados pós-comercialização em mulheres grávidas (mais de 4.500 resultados de gravidez) não indica malformações nem toxicidade feto/neonatal com Levemir®. O 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.

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 reprodutiva¹⁰

Em geral, 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.

O tratamento com Levemir® pode ser considerado durante a gravidez, se clinicamente necessário.

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.

Evitando erros de medicação e troca acidental entre insulinas

Os pacientes devem ser instruídos a sempre conferir o rótulo da insulina antes da injeção para evitar a troca acidental entre Levemir® e outras insulinas.

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, agonistas do receptor de GLP-1, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), betabloqueadores, 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 betabloqueadores 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

Antes de aberto, Levemir® Penfill® que não estiver em uso deve ser armazenado em refrigerador (temperatura entre 2 °C e 8 °C), distante do compartimento do congelador. Não congelar.

Mantenha os carpules na embalagem para protegê-los da luz.

Em uso ou carregado como reserva, Levemir® Penfill® deve ser mantido em temperatura ambiente, abaixo de 30 °C, longe do calor direto e luz, por no máximo 6 semanas (42 dias).

Não refrigerar, não congelar.

Levemir® Penfill® 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.

Transporte:

O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de Administração

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 através de injeção 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 e amiloidose cutânea (vide seções “5. Advertências e Precauções” e “9. Reações Adversas”).

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® Penfill® foi desenvolvido para ser utilizado com sistemas de aplicação de insulina da Novo Nordisk e agulhas descartáveis NovoFine®.

Precauções especiais de manuseio e descarte

As agulhas e Levemir® Penfill® 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.

Descarte:

O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. As embalagens coletoras contendo as agulhas e os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

Posologia

Levemir® é um análogo de insulina basal solúvel, com duração de efeito prolongada (até 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® pode ser utilizado isoladamente como insulina basal ou em combinação com insulina bolus.

Levemir® também pode ser utilizado em combinação com antidiabéticos orais e/ou com agonistas do receptor de GLP-1 para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 em adultos.

Dosagem

Em combinação com antidiabéticos orais ou quando adicionado à terapia de agonistas do receptor de GLP-1, recomenda-se iniciar o tratamento com Levemir® com a administração de uma dose de 0,1-0,2 U/kg ou 10 U **em pacientes adultos**, uma vez ao dia. A aplicação pode ser feita a qualquer hora do dia, porém, deve ser realizada todos os dias no mesmo horário. Ao adicionar um agonista do receptor de GLP-1 ao tratamento com Levemir®, é recomendado que a dose de Levemir® seja reduzida em 20% para minimizar os riscos de hipoglicemia. 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 em adultos:

Guia de titulação para adultos com diabetes tipo 2:

| 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 |
| 4,1 – 6,0 mmol/L (73-108 mg/dL) | sem mudança (alvo) |
| Uma medida de glicose plasmática de jejum | |

| | |
|------------------------------|-------|
| 3,1-4,0 mmol/L (56-72 mg/dL) | - 2 U |
| < 3,1 mmol/L (< 56 mg/dL) | - 4 U |

*glicose plasmática auto monitorada

Guia simplificado de auto titulação para adulto com diabetes tipo 2:

| Média da glicose plasmática de jejum* | Ajuste de dose de Levemir® |
|---------------------------------------|----------------------------|
| > 6,1 mmol/L (>110 mg/dL) | + 3 U |
| 4,4 – 6,1 mmol/L (80-110 mg/dL) | sem mudança (alvo) |
| < 4,4 mmol/L (< 80 mg/dL) | - 3 U |

*glicose plasmática auto monitorada

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 da 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: Levemir® pode ser utilizado em adolescente e crianças a partir de 1 ano de idade (vide item “2. Resultados de eficácia”). Ao alterar a insulina basal para Levemir®, a redução da dose de insulina basal e em bolus deve ser considerada de forma individual, para minimizar o risco de hipoglicemia (vide item “5. Advertências e precauções”). A segurança e eficácia de Levemir® em crianças abaixo de 1 ano de idade não foi estabelecida. Não há dados disponíveis.

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 (vide item “5. Advertências e Precauções”).

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 ou insulinas de ação rápida).

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 estudos clínicos, sabe-se que a hipoglicemia grave, 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 ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ 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

As reações adversas listadas a seguir são baseadas em dados de pós-comercialização e são classificadas de acordo com a Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA.

| | |
|---|------------------------------------|
| Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Desconhecido - Amiloidose cutânea* |
|---|------------------------------------|

*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 observados).

- 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.

- Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia e lipoatrofia) e amiloidose cutânea podem ocorrer no local de administração e retardar a absorção local de insulina. A rotação do local de administração dentro de uma determinada região pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações (vide seção "5. Advertências e Precauções").

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

Farmacêutica responsável

Laura F. O. Azevedo – CRF/SP nº 100487

Fabricado por

Novo Nordisk A/S

Bagsvaerd, Dinamarca

ou

Novo Nordisk Production SAS

Chartres, França

(vide cartucho)

Importado por

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Francisco Muñoz Madrid, 625

São José dos Pinhais/PR

Registrado por

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Avenida Francisco Matarazzo, 1350

São Paulo/SP

CNPJ: 82.277.955/0001-55

ou

Fabricado por

Novo Nordisk Produção Farmacêutica do Brasil Ltda.
Montes Claros/MG

Registrado por

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Avenida Francisco Matarazzo, 1350
São Paulo/SP
CNPJ: 82.277.955/0001-55
Indústria Brasileira
(vide cartucho)

SAC: 0800 0144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/12/2021.



Levemir®, *FlexPen®* e *NovoFine®* são registradas marcas de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2021

Novo Nordisk A/S

ANEXO B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

Levemir® 100 U/ML

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|--|-------------------|---|------------------|--|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 08/10/2013 | 0846608/13-4 | Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 03/05/2011 | 371688/11-1 | Alteração do Processo de Fabricação | 30/09/2013 | Seção 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? Seção 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO | VP/VPS | Levemir® FlexPen® Levemir® Penfill® |
| 12/03/2015 | 0222409/15-7 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 12/03/2015 | 0222409/15-7 | Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12 | 08/10/2013 | Seção 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? | VP/VPS | Levemir® FlexPen® Levemir® Penfill® |
| 17/07/2015 | 0629684/15-0 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/07/2014 | 0572770/14-7 | Ampliação de Uso | 29/06/2015 | Seção 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? Seção 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? Seção 1. INDICAÇÕES Seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA Seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR | VP/VPS | Levemir® FlexPen® Levemir® Penfill® |

| | | | | | | | DIZERES LEGAIS | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|--|------------|---|--------|--|
| 25/11/2016 | 2530580/16-8 | Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 25/11/2016 | 2530580/16-8 | Notificação de Alteração de Texto de Bula -RDC 60/12 | 25/11/2016 | Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR | VPS | Levemir® FlexPen® Levemir® Penfill® |
| 21/12/2016 | 2629882/16-1 | Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 21/12/2016 | 2629882/16-1 | Notificação de Alteração de Texto de Bula -RDC 60/12 | 21/12/2016 | Seção 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Seção 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? Seção 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? Seção 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Seção 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES | VP/VPS | Levemir® FlexPen® Levemir® Penfill® |
| 17/01/2018 | 0068332/18-9 | Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 25/05/2017 | 0990266/17-0 | 1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso | 18/12/2018 | Seção 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? Seção 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? Seção 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? | VP/VPS | Levemir® FlexPen® Levemir® Penfill® |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|---|------------|---|--------|--|
| | | | | | | | Seção 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA Seção 4. CONTRAINDICAÇÕES Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR | | |
| 17/01/2018 | 0068332/18-9 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 23/11/2017 | 2228569/17-5 | 1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação | 08/01/2018 | Seção 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? Seção 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO | VP/VPS | Levemir® FlexPen® |
| 04/04/2018 | 0257609/18-1 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 24/10/2016 | 2420022/16-1 | 1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica | 05/03/2018 | Seção 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? Seção 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? Seção 1. INDICAÇÕES Seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA Seção 6. INTERÇÕES MEDICAMENTOSAS Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR | VP/VPS | Levemir® FlexPen® Levemir® Penfill® |
| 11/12/2018 | 1166452/18-5 | Notificação de Alteração de | 11/12/2018 | 1166452/18-5 | Notificação de Alteração de | 11/12/2018 | DIZERES LEGAIS | VP/VPS | Levemir® FlexPen® |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|--|------------|--|--------|--|
| | | Texto de Bula – RDC 60/12 | | | Texto de Bula –RDC 60/12 | | | | |
| 06/02/2019 | 0113544/19-9 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 06/02/2019 | 0113544/19-9 | Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12 | 06/02/2019 | DIZERES LEGAIS | VP/VPS | Levemir® FlexPen® Levemir® Penfill® |
| 30/08/2019 | 2083119/19-6 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/08/2019 | 2083119/19-6 | Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12 | 30/08/2019 | <p><u>Bula Profissional</u></p> <p>Seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>Seção 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</p> <p>Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>Instruções de como utilizar Levemir® FlexPen®</p> <p>Seção 9. REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>DIZERES LEGAIS</p> <p><u>Bula Paciente</u></p> <p>Seção 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>Seção 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>Instruções de como utilizar Levemir® FlexPen®</p> <p>DIZERES LEGAIS</p> | VP/VPS | Levemir® FlexPen® Levemir® Penfill® |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|--|------------|--|--------|--|
| 20/12/2019 | 3521142/19-3 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 20/12/2019 | 3521142/19-3 | Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12 | 20/12/2019 | Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Instruções de uso | VP/VPS | Levemir® FlexPen® |
| 02/07/2020 | 2123960/20-6 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 02/07/2020 | 2123960/20-6 | Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12 | 02/07/2020 | 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres legais 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Dizeres legais | VP/VPS | Levemir® FlexPen® Levemir® Penfill® |
| 09/04/2021 | 1364102/21-6 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 09/04/2021 | 1364102/21-6 | Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12 | 09/04/2021 | 9. Reações adversas | VPS | Levemir® FlexPen® Levemir® Penfill® |
| 23/07/2021 | 2872588/21-3 | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 23/07/2021 | 2872588/21-3 | Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12 | 23/07/2021 | 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES | VPS | Levemir® FlexPen® Levemir® Penfill® |

| | | | | | | | | | |
|------------|---|---|------------|---|--|------------|----------------|--------|--|
| 09/12/2021 | - | Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 09/12/2021 | - | Notificação de Alteração de Texto de Bula -RDC 60/12 | 09/12/2021 | DIZERES LEGAIS | VP/VPS | Levemir® FlexPen® Levemir® Penfill® |
|------------|---|---|------------|---|--|------------|----------------|--------|--|