

boletín de  
**avaliación** FARMACOTERAPÉUTICA  
 de **novos medicamentos**

Nº. 2 - ano 2006

# Insulina Detemir

<b>Principio activo</b> .....	Insulina detemir
<b>Nome comercial</b> .....	Levemir Flexpen®
<b>Presentación/PVP</b> .....	100 UI/ml 5 plumas 78,38 €
<b>Grupo terapéutico ATC</b> .....	A10AE. Insulina e análogos de acción prolongada
<b>Laboratorio fabricante</b> .....	Laboratorios Novo Nordisk Pharma S.A.
<b>Data de comercialización</b>	
<b>Condicions de dispensación</b> .....	Receta médica. Achega reducida

<b>Avaliación</b> .....	<b>Pouca ou nula mellora terapéutica</b> O novo medicamento non achega ningunha vantaxe significativa respecto a outras alternativas para a enfermidade na que está indicado.
<b>Data de avaliación</b> .....	Febreiro 2006

## 1 DESCRICIÓN

A insulina detemir é un análogo da insulina humana, sintetizado mediante a aplicación da tecnoloxía ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*. Ten unha duración de acción prolongada (máxima de 24 horas, dependendo da dose). Caracterízase pola adición dun ácido graxo, o ácido mirístico, soluble a pH neutro. A acción prolongada da insulina detemir débese á forte auto-asociación das moléculas desta insulina no lugar da inxec-

ción e á unión da albumina por medio da cadea lateral do ácido mirístico.

A insulina detemir administrase unha ou dúas veces ao día, en relación coas comidas, por vía subcutánea, dependendo do criterio médico e do control glicémico do paciente.

A insulina detemir alcanza a súa concentración máxima ás 6-8 horas da administración, cunha biodisponibilidade do 60%, presentando

menor variabilidade intra-individual que outros preparados de insulina basal. Presenta unha elevada unión a proteínas plasmáticas (99%). Metabolízase pola mesma vía que a insulina humana, presentando unha semivida terminal de 5-7 horas. Entre as súas reaccións adversas máis frecuentes atópanse a hipoglicemia e as reaccións no lugar da inxección (arrobamento, prurito e inchazón).

## 2 INDICACIÓNS AUTORIZADAS

- **Tratamento da diabetes mellitus.** A insulina detemir utilízase como insulina basal, en combinación cunha insulina de acción rápida administrada en relación coas comidas.

### 3 POSOLOXÍA E FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- As doses iniciais de insulina detemir oscilan entre 0.2-0.5 UI/Kg/día.
- A insulina detemir adminístrase unha ou dúas veces ao día por vía subcutánea mediante inxección na coxa, parede abdominal ou na rexión deltoide, debéndose alternar os puntos de inxección dentro da mesma zona.
- No caso de pacientes que requiran dúas doses ao día, a segunda dose pode administrarse pola tarde ou ao deitarse.

- A dose da insulina detemir, tanto na diabetes tipo 1 como na tipo 2, calcúlase de **xeito individual** en función do tratamento previo con outras insulinas, no caso de existir, e das cifras de glicemia.
- Os cambios no tipo de insulina poden facer necesario un novo axuste das doses das insulinas e da hora da administración. Este axuste pode ser necesario tanto na primeira dose como durante as primeiras semanas ou meses.

No caso de cambio doutras insulinas a insulina detemir, deberá realizarse sempre baixo estrito control médico e requirirá posibles axustes de doses como modificacións da hora de administración, así como frecuentes controis glicémicos durante as primeiras semanas.

### 4 DATOS DE EFICACIA NOS ENSAIOS CLÍNICOS REALIZADOS

A eficacia da insulina detemir no tratamento da diabetes tipo 1 e tipo 2 foi avaliada en oito ensaios clínicos, **cinco deles na diabetes tipo 1 e tres na diabetes tipo 2**. Todos os estudos foron multicéntricos, aleatorizados, abertos e controlados con insulina NPH e cunha duración de 4-6 meses, prolongándose en dous deles até un ano na diabetes tipo 1. A variable primaria de avaliación foi o control metabólico mediante a variación dos niveis da hemoglobina glicosilada (HbA1c). Como variables secundarias utilizouse a incidencia de hipoglicemias, a glicemia en xaxún e as variacións no peso. O único estudo de insulina detemir controlado con outro análogo de insulina prolongada, a insulina glargina, compara os seus perfís farmacocinéticos e farmacodinámicos pero non a súa eficacia e seguridade clínica.

■ **Diabetes tipo 1:** Comparouse a insulina detemir coa insulina NPH en réximes combinados con insulinas rápidas (insulina aspart de acción rápida ou insulina regular humana), aleatorizándose

1.575 pacientes con insulina detemir + insulina rápida fronte 1.427 con insulina NPH+insulina rápida.

Agás nun ensaio no que se administraba a insulina de acción prolongada (insulina detemir ou insulina NPH) nunha única dose diaria, nos demais estudos ambos tipos de insulina de acción prolongada se administraron dúas veces ao día.

Os resultados amosan que insulina detemir proporciona un control glicémico similar á insulina NPH. Na maioría dos ensaios non se atoparon diferenzas significativas na variable principal (HbA1C). Nun ensaio observáronse niveis de HbA1C inferiores no grupo tratado con insulina detemir (7,88% vs 8,11%,  $p < 0,001$ ). Noutro estudo no que se comparaban dous réximes posolóxicos de insulina detemir fronte a un réxime de insulina NPH, observouse que só se obtiñan diferenzas estatisticamente significativas cando se combinaban os dous grupos de tratamento con insulina detemir e se comparaban co grupo de insulina NPH (diferenza

media -0,18 [-0,34 a -0,02]  $p=0,027$ ), non existindo diferenzas se a comparación é realizada de xeito independente entre cada grupo de pacientes tratados con insulina detemir e o grupo control (insulina NPH).

Nos estudos clínicos insulina detemir asociouse a menor incremento ponderal.

■ **Diabetes tipo 2:** Nos ensaios clínicos realizados na diabetes tipo 2, a utilización de insulina detemir+insulina rápida demostrou unha eficacia similar a insulina NPH+insulina rápida no control glicémico.

Nas demais situacións [insulina detemir en monoterapia ou asociada a antiadiabéticos orais fronte a insulina NPH en monoterapia ou asociada a antiadiabéticos orais], insulina detemir non amosou ser tan eficaz como a insulina NPH, polo que a insulina detemir soamente debe utilizarse na diabetes mellitus tipo 2 como insulina basal en combinación con insulinas de acción rápida.

### 5 DATOS DE SEGURIDADE

#### REACCIÓNS ADVERSAS EN ENSAIOS CLÍNICOS:

Nos ensaios clínicos onde se comparou a insulina detemir fronte a insulina NPH non se atoparon diferenzas na incidencia de episodios de **hipoglicemia grave**, sendo de aproximadamente un 6% nos pacientes tratados coa insulina detemir [**definición de caso de hipoglicemia grave:** episodio con síntomas graves a nivel do SNS no que o paciente non pode tratarse a si mesmo e cunha das seguintes características: niveis glicémicos  $< 50$  mg/ml ou reversión dos síntomas despois de administrarlle alimentos, glicagon ou de glicosa i.v.].

Alguns ensaios mostran unha menor incidencia das hipoglicemias leves e nocturnas nos grupos tratados coa insulina detemir, así como un menor incremento ou unha lixeira redución do peso corporal.

Insulina detemir asociouse cunha maior incidencia de reaccións no punto da inxección

Non se dispón de estudos de seguridade a longo prazo.

As reaccións adversas observadas dependen principalmente da dose e débense ao efecto farmacolóxico da insulina.

	FRECUENTES (1-10%)	INFRECUENTES (0,1- 1%)
Xerais	Reaccións no lugar de inxección, arroibamento, inchazón e prurito	Lipodistrofia e edema
Sistema inmunolóxico		Reaccións alérxicas, urticaria As reaccións de hipersensibilidade xeneralizada son potencialmente mortais
Sistema metabólico e nutricional	Hipoglicemia	
Sistema ocular		Trastornos de refracción

**CONTRAINDICACIÓN:**

■ Pacientes con hipersensibilidade a insulina detemir ou a calquera dos excipientes, entre os que se atopa o metacresol, que pode causar reaccións alérxicas.

**ADVERTENCIAS E PRECAUCIÓNES ESPECIAIS DE EMPREGO:**

■ A omisión dunha comida e/ou o exercicio físico non previsto poden producir hipoglicemia.

■ Pacientes con hipoalbuminemia: debido á elevada unión a proteínas plasmáticas da insulina detemir, recoméndase monitorizar coidadosamente a estes pacientes.

■ Insulina detemir non se debe administrar por vía intravenosa, xa que pode causar hipoglicemias graves, nin por vía intramuscular.

■ Non se debe mesturar con insulinas de acción rápida porque se pode ver alterado o seu perfil de acción.

■ A insulina detemir non se debe utilizar en bombas de infusión de insulina.

■ Pode ser necesario intensificar o control glicémico e axustar individualmente a dose de insulina detemir nas persoas maiores, pacientes con disfunción renal ou hepática, enfermidades concomitantes ou cambios na súa actividade física como na dieta.

■ A súa eficacia e seguridade non se estudaron en nenos menores de seis anos.

■ Embarazo: non se dispón de datos sobre a utilización de insulina detemir durante o embarazo, polo que se debe prescribir con precaución nas mulleres embarazadas.

■ Lactación: non existe experiencia clínica de súa utilización durante este período. No caso de ser necesaria a súa prescripción pode resultar necesario axustar as doses de insulina e a dieta durante a lactación.

**INTERACCIÓN****FARMACOLÓXICAS:**

■ Medicamentos que **poden aumentar** o efecto hipoglicemiante da insulina detemir: antidiabéticos orais, inhibidores da MAO, beta-bloqueantes non selectivos, inhibidores da ECA e salicilatos.

■ Medicamentos que **poden diminuir** o efecto hipoglicemiante da insulina detemir: glicocorticoides, hormonas tiroideas, beta-simpatomiméticos, hormona do crecemento e danazol.

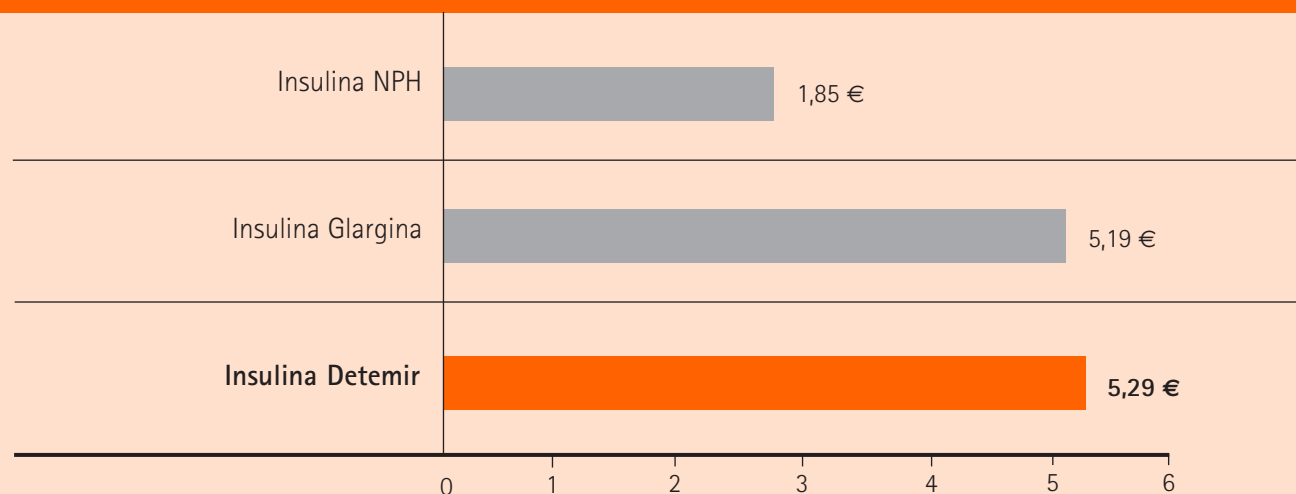
■ Octeotrido e lanreotido poden **aumentar ou diminuir** o efecto hipoglicemiante da insulina detemir.

■ Os beta-bloqueantes poden enmascarar os síntomas da hipoglicemia e demorar a súa recuperación.

■ O alcohol pode intensificar e prolongar o efecto hipoglicemiante da insulina detemir.

**6 CUSTO TRATAMENTO COMPARATIVO**

Análise comparativo custo 100 UI/ml de insulinas de acción intermedia ou prolongada



## 7 AVALIACIÓN TERAPÉUTICA

### POUCA OU NULA MELLORA TERAPEUTICA

A avaliación da información científica dispoñible indica que:

■ A insulina detemir amosou nos ensaios clínicos, como insulina basal en combinación coa insulina de acción rápida, unha eficacia similar á insulina NPH en combinación con insulina de acción rápida no control da glicemia basal e da HbA1c en pacientes diabéticos tipo 1 e 2.

■ Na diabetes mellitus tipo 2 a insulina detemir en monoterapia ou combinada con antidiabéticos orais non amosou ser tan eficaz como a insulina NPH en monoterapia ou combinada con antidiabéticos.

■ O perfil de **seguridade** é similar ao da NPH, destacando unha maior incidencia

de reaccións no punto de inxección, así como, unha menor frecuencia de hipoglicemias leves e un menor aumento de peso.

■ O **custo do tratamento** coa insulina detemir é **superior** ao resto das insulinas de acción intermedia ou prolongada actualmente comercializadas.

Polas evidencias científicas dispoñibles referentes á súa eficacia, pola menor experiencia clínica e polo seu custo superior, non se pode considerar á insulina detemir como un tratamento de primeira elección nos pacientes que precisen insulino terapia, senón que a indicación de insulina detemir debería dirixirse a pacientes que precisen insulino terapia que presenten mal control metabólico e/ou problemas de control de peso con insulina NPH. Non se pode recomendar a substitución sistemática das actuais insulinas de acción intermedia ou prolongada por insulina detemir.

## CLASIFICACIÓN

### NOVIDADE TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL

O novo medicamento supón un tratamento eficaz para unha enfermidade que non podía ser tratada ou controlada con algún medicamento existente.

### MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA

O medicamento constitúe un avance modesto, pero real, sobre outros medicamento dispoñibles.

### IMPORTANTE MELLORA TERAPÉUTICA

A novidade supón unha mellora evidente na eficacia ou seguridade do tratamento ou control dunha enfermidade que xa dispoñía de tratamento.

### POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

O novo medicamento non achega ningunha

vantaxe significativa respecto a outras alternativas para a enfermidade na que está indicado.

### EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

A bibliografía dispoñible sobre a novidade terapéutica é insuficiente, ou pouco concluínte, ou mostra unha experiencia insuficiente, que non permite establecer conclusións significativas.

## BIBLIOGRAFÍA

- De Leeuw I, Vague P, SelamJI, Skeie S, Lang H, Draeger E et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. Diabetes Obes Metab 2005; 7:73-82
- Detemir: Drugdex Drug Evaluations. Micromedex® 2005.
- Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M et Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin inpatients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2005; 7:56-64
- Hermansen K, Fontaine P, Kukulja K.K, Peterkova V, Leth G, and Gall A. 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.
- Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Heeg JE, Landin-Olsson M, Lang H et al . Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH Insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. Diabetes Care 2004;27:10081-7.
- Insulina detemir. Panorama actual del medicamento 2005; 283(29):393-9.
- Laboratorios Novo Nordisk . Insulina detemir (Levemir®). Ficha técnica. EMEA 2005

- Levemir®: Scientific discussion. Agencia Europea del Medicamento (EMA) disponible en URL: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/lyrica/lyrica.htm>.
- Nuevos principios activos: Insulina detemir. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2005;vol 29:138
- Raslovák, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall M-A and Hancu n. Insulin detemir and insulin aspart: a promisin basal-bolus regimen for type 2 diabetes. Diabetes Research and Clininical Practice 2004; 66: 193-201.
- Uk Medicines Information Pharmacists Group (NHS) .New Medicines Profile: Insulin Detemir( Issue n 05/03, february 2005) URL dispoñible en:[http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/insulin\\_detemir.pdf](http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/insulin_detemir.pdf).
- Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw , Elte J, Haahr H et al . Insulin detemir is associated with mpore predictable glycemic control and reduced risk of hypogluccemia than NPH Insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. Diabetes Care 2003;26
- Aragón A, Oliván B, Manzano P, Lucas T. Las nuevas insulinas: Revisión. Información Terapéutica del S.S. 2004; 28 (2): 41-49.

A información contida neste boletín é froito da revisión da evidencia científica dispoñible ata o momento, polo tanto é susceptible de modificacións en función dos avances científicos futuros que se produzan.

Portela Romero M., Represa Veiga S., García Ramos R.

CENTRO DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA – SUBDIRECCIÓN XERAL DE FARMACIA E PRODUTOS SANITARIOS  
CONSELLERÍA DE SANIDADE

Ed. Administrativo San Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703 (A Coruña)

Tfs: 981 543 693 / 981 540 115 Fax: 981 541 804 e-mail: [informe@sergas.es](mailto:informe@sergas.es)

ISSN: 1696-8131  
DL: C-1963-03



XUNTA DE GALICIA

<4>

