

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ СО ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

Левемир[®] Пенфил[®] 100 единици/ml
Levemir[®] Penfill[®] 100 units/ml

Левемир[®] ФлексПен[®] 100 единици/ml
Levemir[®] FlexPen[®] 100 units/ml



1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Левемир® Пенфил® 100 единици/ml раствор за инјектирање во патрон.

Левемир® ФлексПен® 100 единици/ml раствор за инјектирање во наполнето инјекциско пенкало.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Левемир® Пенфил®

1 ml раствор содржи 100 единици инсулин детемир* (еквивалентен на 14,2 mg). 1 патрон содржи 3 ml еквивалентни на 300 единици.

Левемир® ФлексПен®

1 ml раствор содржи 100 единици инсулин детемир* (еквивалентен на 14,2 mg). 1 наполнето инјекциско пенкало содржи 3 ml еквивалентни на 300 единици.

*Инсулин детемир е произведен од *Saccharomyces cerevisiae* рекомбинантна ДНК технологија

За целосен список на помошните супстанции видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање.

Растворот е бистар, безбоен и водлест.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Левемир® е наменет за терапија на пациенти со дијабетес мелитус кај возрасни, адолесценти и деца на возраст од 1 година и повеќе.

4.2 Позологија и начин на примена

Позологија

Потентноста на инсулинските аналози, вклучувајќи го и инсулин детемир, се изразува во единици; додека потентноста на хуманите



инсулини се изразува во Интернационални Единици. 1 Единица инсулин детемир соодветствува на 1 Интернационална Единица хуман инсулин.

Левемир® може да се користи како самостоен базален инсулин или во комбинација со болус инсулин. Може исто така да се користи во комбинација со орални антидијабетици и/или со GLP-1 рецептор агонисти.

Кога Левемир® се употребува во комбинација со орални антидијабетици и ли кога се додава на GLP-1 рецептор агонисти, се препорачува Левемир® да се употребува еднаш дневно, иницијално со доза од 0,1-0,2 единици/kg или **со доза од 10 единици кај возрасни пациенти**. Дозирањето на Левемир® треба да се прилагоди индивидуално согласно потребите на пациентот.

За индивидуално прилагодување на дозата: Следниве два водичи за титрација **кај возрасни пациенти** со дијабетес се препорачуваат:

Кога GLP -1 рецептор агонисти се додаваат на Левемир®, се препорачува да се намали дозата на Левемир® за 20% како би се минимизирал ризикот од хипогликемија. Последователно, дозата може да биде прилагодена индивидуално.

За индивидуално прилагодување на дозата, следниве два водичи за титрација кај **возрасни пациенти** со дијабетес се препорачуваат:



Водич за титрација кај возрасни со Дијабетес Тип 2

Просечна SMPG пред појадок*	Прилагодување на дозата на Levemir®
> 10,0 mmol/L (180 mg/dL)	+ 8 единици
9,1-10,0 mmol/L (163-180 mg/dL)	+ 6 единици
8,1-9,0 mmol/L (145-162 mg/dL)	+ 4 единици
7,1-8,0 mmol/L (127-144 mg/dL)	+ 2 единици
6,1-7,0 mmol/L (109-126 mg/dL)	+ 2 единици
4,1-6,0 mmol/L (73-108 mg/dL)	Нема промена во дозата (целното ниво)
При едно SMPG мерење	
3,1-4,0 mmol/L (56-72 mg/dL)	- 2 единици
< 3,1 mmol/L (<56 mg/dL)	- 4 единици

* Само мониторирана плазма гликемија (Self Monitored Plasma Glucose)

Возрасни Дијабетес Тип 2 едноставен само-титрациски водич:

Просечна SMPG пред појадок *	Прилагодување на дозата на Levemir®
> 6,1 mmol/L (> 110 mg/dl)	+ 3 единици
4,4-6,1 mmol/L (80-110 mg/dl)	Нема промена во дозата (целно ниво)
< 4,4 mmol/L (< 80 mg/dL)	- 3 единици

* Само мониторирана плазма гликемија (Self Monitored Plasma Glucose)

Кога Левемир® се користи како дел од базал-болус терапијата, Левемир® треба да се администрира еднаш или два пати дневно, во зависност од потребата на пациентот. Дозирањето на Левемир® треба да се прилагоди индивидуално.

Прилагодување на дозата може да е исто така неопходно доколку пациентите ја зголемат нивната физичка активност, го променат нивниот вообичаен режим на исхрана или за време на придружни болести.

Кога се прилагодува дозата со цел да се подобри гликемиската контрола, пациентите треба да бидат советувани да бидат свесни за знаците на хипогликемија.

Посебна група на пациенти



Постари луѓе (≥ 65 години старост)

Левемир® може да се користи кај постари пациенти. Кај постарите пациенти треба да се интензивира мониторирањето на гликемијата и дозата на Левемир® да се прилагоди според индивидуалните потреби.

Реналното и хепатално нарушување

Реналното или хепатално нарушување може да ја намали потребата од инсулин. Кај пациентите со ренално или хепатално нарушување треба да се интензивира мониторирањето на гликемијата и дозата на Левемир® да се прилагоди според индивидуалните потреби.

Педијатриска употреба

Левемир® може да се употребува кај адолесценти и деца на возраст од 1 година (видете дел 5.1). При промена од базален инсулин на Левемир®, треба да се земе предвид намалување на дозата на базалниот и болус инсулинот на индивидуална основа, за да се минимизира ризикот од хипогликемија. (види дел 4.4)

Кај деца и адолесценти треба да се интензивира мониторирањето на гликемијата и дозата на Левемир® да се прилагоди според индивидуалните потреби.

Ефикасноста и безбедноста на Левемир® не е испитувана кај деца на возраст под 1 година. Не се достапни податоци.

Префрлување од други инсулински препарати

При префрлувањето од други средно- или долго-дејствувачки инсулини, може да биде потребно прилагодување на дозата и времето на администрирање - (видете го делот 4.4).

Се препорачува интензивно следење на гликемијата при префрлувањето, како и во почетните недели потоа (видете го делот 4.4).

Може да е потребно да се прилагоди придружниот антидијабетски третман (дозата и/или времето на оралните антидијабетици или придружните кратко/брзо - дејствувачки инсулини).

Начин на администрација

Левемир е инсулински аналог со долго дејство кој се користи како базален инсулин. Левемир® е само за поткожна употреба. Левемир® не треба да се администрира интравенозно бидејќи тоа може да доведе до тешка хипогликемија. Интрамускулно администрирање



треба да се избегнува. Левемир® не смее да се употребува во инсулински инфузии пумпи.

Левемир® се применува поткожно преку инјектирање во абдоминалниот сид, во натколеницата, надлактицата од раката, во делтоидната регија или во глутеалната регија. Местата на инјектирање треба да се ротираат во рамките на иста регија како би се намалил ризикот од липодистрофија и кожна амилоидоза (погледнете го делот 4.4 и 4.8). Времетраењето на дејството варира во зависност од дозата, местото на инјектирање, крвотокот, температурата и нивото на физичка активност. Инјекцијата може да биде дадена било кое време во текот на денот, но секој ден во исто време. Кај пациенти кај кои се дозира двапати дневно за да се оптимизира контролата на крвниот шеќер, ноќната доза може да се администрира навечер или пред спиење.

За детални инструкции, Ве молам погледнете го Упатството за употреба.

Левемир® Пенфил®

Администрација со систем за испорака на инсулин

Левемир® Пенфил® е дизајнирано да се користи со ситемот за испорака на инсулин на Ново Нордиск и со НовоФаин® или НовоТвист® иглите. Левемир® Пенфил® е соодветен само за супкутана инјекција со пенкало за повеќекратна употреба. Доколку е потребно да се администрира со шприц, треба да се употреби вијала.

Левемир® ФлексПен®

Администрација со ФлексПен®

Левемир® ФлексПен® е претходно наполнето пенкало (кодиран во боја) направено за употреба со Ново Нордиск системите за испорака и НовоФаин® или НовоТвист® иглите со должина до 8 mm. ФлексПен® испорачува од 1 до 60 единици во поделоци од по 1 единица. Левемир® ФлексПен® е соодветен само за супкутана инјекција со пенкало за повеќекратна употреба. Доколку е потребно да се администрира со шприц, треба да се употреби вијала.

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или на која било од помошните супстанции. (видете го делот 6.1)

4.4 Посебни предупредувања и претпазливост при употреба



Пред патување помеѓу различни временски зони, пациентот треба да побара совет од лекар поради тоа што тоа може да доведе да пациентот треба да зема инсулин и оброци во различно време.

Хипергликемија

Несоодветното дозирање или прекин на третманот, особено кај дијабетес тип 1, може да доведат до хипергликемија и дијабетична кетоацидоза. Вообичаено, првите симптоми на хипергликемијата се јавуваат постепено, во текот на повеќе часови или денови. Тие вклучуваат жед, зачестено мокрење, чувство на гадење, повраќање, чувство на сонливост, црвена сува кожа, сува уста, губиток на апетит и здив со мирис на ацетон. Кај дијабетес тип 1, нетретираните состојби на хипергликемија на крајот доведуваат до дијабетична кетоацидоза, што е потенцијално летална.

Хипогликемија

Пропуштањето на оброк или непланирана напорна физичка активност може да доведе до хипогликемија. Кај деца, треба да се внимава да одговараат инсулинските дози (посебно во базал-болус терапевтскиот режим) со внесот на храна и физичката активност, за да се минимизира ризикот од хипогликемија.

Хипогликемија може да се појави ако инсулинската доза е многу висока во однос на инсулинските потреби. Во случај на можна хипогликемија или сомневање за хипогликемија, Левемир® не смее да се инјектира. По стабилизација на гликемијата на пациентот, прилагодување на дозата треба да се земе предвид (видете ги деловите 4.8 и 4.9).

Пациентите чија контрола на гликемијата е значително подобрена, на пр. преку интензивирана инсулинска терапија, може да почувствуваат промена во низните вообичаени предупредувачки симптоми на хипогликемија и треба да бидат соодветно советувани. Вообичаените предупредувачки симптоми може да исчезнат кај пациенти со долготраен дијабетес.

Придружните заболувања, особено инфекциите и фебрилните состојби, обично ја зголемуваат потребата на пациентите од инсулин. Напоредни заболувања на бубрезите, црниот дроб или на надбубрежната, хипофизата и тиреоидната жлезда, може да доведат до промена на инсулинската доза.

Кога пациентите се префрлаат помеѓу различни типови на инсулински препарати, раните предупредувачки знаци на



хипогликемија може да се променат или да бидат помалку препознатливи во однос на оние кои се почувствувани со претходните инсулини.

Трансфер од други инсулински производи

Префрлувањето на пациентот од еден на друг тип или марка инсулин треба да се изведе под строг лекарски надзор. Промената на јачината, марката (производителот), типот, потеклото (животински инсулин, хуман инсулин или инсулински аналог) и/или методот на производство (рекомбинантна ДНК наспроти инсулин од животинско потекло) може да доведе до потреба за промена на дозата. Пациентите кои се префрлени на терапија со Левемир® од друг тип на инсулин може да имаат потреба од промена на дозата во однос на онаа при примена на нивните вообичаени инсулини. Ако е потребно прилагодување, тоа може да се случи со првата доза или пак во текот на првите неколку недели или месеци.

Реакции на местата на инјектирање

Како и секоја друга инсулинска терапија, реакциите на местата на инјектирање може да се појават и да вклучуваат болка, црвенило, осип, инфламација, модринки, оток и чешање. Континуираното ротирање на местата на инјектирање во дадена регија може да помогне во намалувањето или превенирањето од овие реакции. Реакциите вообичаено се повлекуваат од неколку дена до неколку недели. Во ретки случаи, реакциите на местата на инјектирање може да побараат дисконтинуација на Левемир®.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Пациентите мора да бидат советувани да вршат континуирана ротација на местото на инјектирање за да го намалат ризикот од развој на липодистрофија и кожна амилоидоза. Постои потенцијален ризик од одложена апсорпција на инсулинот и влошена гликемиска контрола по инсулински инјекции на места со овие реакции. Пријавено е дека ненадејна промена на местото на инјектирање во место коешто не е афектирано може да резултира со хипогликемија. Се препорачува следење на нивото на шеќерот во крвта по промена на местото на инјектирање од афектирано место во место коешто не е афектирано и може да се земе предвид прилагодување на дозата на антидијабетичните лекови.

Хипоалбуминемија



Постојат ограничени податоци за пациенти со тешка хипоалбуминемија. Се препорачува внимателно следење на овие пациенти.

Комбинација на Левемир® со пиоглитазон

Случаи на срцева слабост беа пријавени кога пиоглитазон беше користен во комбинација со инсулин, особено кај пациентите со ризик фактори за развој на кардијална срцева слабост. Ова треба да се има во предвид доколку се разгледува третман со комбинација од пиоглитазон и Левемир®. Доколку се користи оваа комбинација, пациентите треба да се следат за знаци и симптоми на срцева слабост, пораст на тежината и едем. Пиоглитазонот треба да се прекине доколку се појави влошување на кардијалните симптоми

Избегнување на случајни помешувања/грешки во медикација

На пациентите секогаш треба да им се укажува да ја проверуваат етикетата на инсулиниот пред секое инјектирање за да се избегнат случајни помешувања/грешки во медикација помеѓу НовоМикс® и останатите инсулински производи.

Следливост

Со цел да се подобри следливоста на биолошките медицински производи, името и бројот на серија на администрираниот производ треба да се забележи.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

За извесен број на лекови се знае дека имаат дејство врз метаболизмот на гликозата.

Следните супстанции може да ја намалат потребата од инсулин кај пациентот: орални антидијабетични лекови, GLP-1 receptor agonisti, инхибитори на моноамино-оксидаза (MAO - инхибитори), бета-блокатори, инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим (ACE - инхибитори), салицилати, анаболни стероиди и сулфонамиди.

Следните супстанции може да ја зголемат потребата од инсулин кај пациентот: орални контрацептиви, тиазиди, глукокортикоиди, тиреоидни хормони, симпатомиметички хормон за раст и даназол.

Бета-блокаторите може да ги маскираат симптомите на хипогликемија.



Октреотид/ланреотид може и да ја зголемат и да ја намалат потребата од инсулин.

Алкохолот може да го интензивира или да го редуцира хипогликемиското дејство на инсулинот.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Третман со Левемир® може да биде земен во предвид во тек на бременоста, но секоја потенцијална корист мора да биде одмерена наспроти можен зголемен ризик од несакана последица во бременоста

Генерално, се препорачува интензивирана гликемиска контрола и следење на бремените жени со дијабетес во текот на бременоста и при планирањето на бременоста. Потребите од инсулин обично се намалуваат во првиот триместар, а потоа се зголемуваат последователно во текот на вториот и третиот триместар. После породувањето, потребите од инсулин вообичаено се враќаат на нивото пред бременоста.

Во отворена рандомизирана контролирана клиничка студија, бремени жени со дијабетес Тип 1 (n=310) беа третирани со базал-болус терапевски режим со Левемир® (n=152) или NPH инсулин (n=158) како базален инсулин, и двата во комбинација со НовоРapid®. Примарна цел на студијата беше да се оцени ефектот на Левемир® врз регулираноста на крвната гликемија кај бремени жени со дијабетес (видете во делот 5.1).

Вкупната честота на несаканите дејства кај мајката беа слични кај третираните групи со Левемир® и NPH инсулини: како и да е, нумерички повисоката честота на несакани дејства кај мајки 61(40%) наспроти 49 (31%) и кај новородените деца 36 (24%) наспроти 32 (20%) беше утврден кај Левемир® спореден со НПХ инсулин. Бројот на живородени деца од жени кои станале бремени после рандомизацијата беше 50 (83%) за Левемир® и 55 (89%) за NPH. Честотата на конгениталните малформации беше 4 (5%) за Левемир® и 11 (7%) за NPH со 3 (4%) мајорни малформации за Левемир® и 3 (2%) за NPH.

Пост-маркетиншките податоци од дополнителни 250 случаи на бремени жени изложени на Левемир® не укажаа на несакани дејства на инсулин детемир врз бременоста и малформација или фетусно/неонатална токсичност на инсулин детемир.



Анималните податоци не открија репродуктивна токсичност (видете го делот 5.3).

Доење

Не е познато дали инсулин детемир се излачува во хуманото млеко или не. Нема очекувани метаболни ефекти од внесениот инсулин детемир врз доенчето/новороденчето кое се дои со оглед на тоа што инсулин детемир како пептид се разложува на аминокиселини во хуманиот гастро-интестинален тракт.

Кај жена која дои може да е потребно прилагодување на инсулинската доза и исхраната.

Плодност

Анималните студии со инсулин детемир не открија штетни дејства во однос на плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење и користење машини

Способноста на пациентот да се концентрира и реагира може да биде нарушена како резултат на хипогликемијата. Ова може да претставува ризик во ситуации каде овие способности се од особено значење (на пример возење автомобил или ракување со машина).

На пациентите треба да им се советува да превземат мерки на претпазливост за да избегнат хипогликемија за време на возење. Ова е особено важно за оние кои што имаат намалена или отсутна свесност за предупредувачките знаци на хипогликемија или имаат чести епизоди на хипогликемија. Во овие околности треба да се разгледа дали да се препорача возење.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Несаканите дејства од лекот забележани кај пациенти кои употребуваат Левемир® се главно поради фармаколошкиот ефект на инсулинот. Вкупниот процент на третираните пациенти кои се очекува да почувствуваат несакани дејства од лекот е проценет на 12%.

Најчесто пријавено несакано дејство за време на терапијата е хипогликемијата, ве молиме погледнете го делот 4.8 Опис на селектирани несакани реакции.



Од клиничките испитувања е утврдено дека мајорната хипогликемија, дефинирана како потреба за интервенција од трети лица, се јавува кај приближно 6% од пациентите лекувани со Левемир®.

Реакции на местото на инјектирање може да бидат забележани многу почесто за време на третманот со Левемир® во однос на хуманите инсулински продукти. Тие реакции вклучуваат болка, црвенило, осип, инфламација, модринки, отекување и јадеж на местото на инјектирање. Најголемиот број од реакциите на местото на инјектирање се минорни и со минлива природа, т.е. нормално исчезнуваат при континуиран третман за неколку дена до неколку недели.

На почетокот од инсулинскиот третман, рефрактомерните аномалии и едем можат да се појават но истите сè со транзиторна појава. Брзото напредување на контролата на гликемијата може да биде поврзано со акутна болна невропатија, која е најчесто реверзибилна. Интензивирање на инсулинска терапија со нагло подобрување на гликемиската контрола може да биде поврзано со привремено влошување на дијабетичната ретинопатија, додека долготрајната подобрена гликемска контрола го намалува ризикот од прогресија на дијабетичната ретинопатија.

Табеларен приказ на несакани дејства

Несаканите дејства кои се наведени подолу се класифицирани според честотата и систем органската класа. Категориите на честота се дефинирани според следнава конвенција: Многу често ($\geq 1/10$); вообичаено ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Невообичаено ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); ретко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); многу ретко ($\leq 1/10\,000$); непознато (не може да се пресмета од достапните податоци).

Нарушување на имуниот систем	Невообичаено - Алергиски реакции, потенцијални алергиски реакции, уртикарија, исип и ерупции*
	Многу ретки - Анафилактични реакции*
Нарушување на метаболизмот и исхраната	Многу чести - Хипогликемија*
Нарушувања на нервниот систем	Ретки - Периферна невропатија (болна невропатија)
Нарушувања на видот	Невообичаено - Рефракциони нарушувања
	Невообичаено - Дијабетична ретинопатија
Нарушување на кожата и подкожните ткива	Невообичаено - Липодистрофија*
	Непознато - Кожна амилоидоза

Општи нарушувања и состојби на местата на примени	Вообичаено - Реакција на местото на инјектирање
	Невообичаено - Едем

*Погледнете го делот 4.8 Описот на селектирани несакани реакции

†ADR од постмаркетиншки извори.

Опис на селектирани несакани дејства

Алергиски реакции, потенцијални алергиски реакции, уртикарија, исип и ерупции

Алергиски реакции, потенцијални алергиски реакции, уртикарија, исип и ерупции се невообичаени кога Левемир® се користи во базал-болусен режим. Но кога се користи во комбинација со орални антидијабетици, три клинички студии покажаа вообичаена појава (2,2% од алергиските реакции и потенцијалалните алергиски реакции беа следени).

Анафилактички реакции

Појавата на генерализираните хиперсензитивни реакции (вклучувајќи го и црвенилото на кожата, чешањето, потењето, гастро-интестинални тегоби, ангионевротичен едем, тешкотии во дишењето, палпитации и намалување на крвниот притисок) се многу ретки и може да се потенцијално опасни по животот.

Хипогликемија

Најчесто пријавено несакано дејство е хипогликемијата. Може да се појави кога инсулинските дози се премногу високи во однос на инсулинските потреби. Тешката хипогликемија може да доведе до губење на свеста и/или конвулзии и може да резултира со привремено или трајно нарушување на мозочната функција, па дури и смрт.

Симптомите на хипогликемијата обично се јавуваат ненадејно. Тие може да бидат: студена пот, студена бледа кожа, изнемоштеност, нервоза или тремор, анксиозност, невообичаен замор или слабост, конфузија, потешкотии во концентрирањето, поспаност, зголемено чувство на глад, промени во видот, главоболка, гадење и палпитации.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво Липодистрофија (вклучувајќи и липохипертрофија, липоатрофија) и кожна амилоидоза може да се појават на местата на инјектирање како и одложена локална апсорпција на инсулинот. Континуирана промена на местата на инјектирање во рамки на определена регија може да помогне при намалување или спречување на овие реакции (погледнете го делот 4.4)...



Педијатриска популација

Базирајќи се на пост-маркетиншките и клиничките студии, честотата, типот и сериозноста на несаканите дејства забележани во педијатриската популација, не укажуваат на некоја поголема разлика во однос на популацијата со дијабет, генерално.

Друга посебна популација

Базирајќи се на пост-маркетиншките и клиничките студии, честотата, типот и сериозноста на несаканите дејства забележани кај постарите пациенти и кај пациенти со ренални и хепарни нарушувања, не укажуваат на некоја поголема разлика во однос на популацијата, генерално.

Пријавување на очекувани несакани реакции

Пријавувањето на очекувани несакани дејства по добивање на одобрение за ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуирано следење на корист/ризик балансот од употребата на медицинскиот лек. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Иако не може да се дефинира специфично предозирање со инсулин, сепак хипогликемијата може да се развие во последователни фази доколку се применуваат премногу високи дози во однос на потребите на пациентите:

- Епизодите на лесна хипогликемија може да се третираат со орална примена на гликоза или производи кои содржат шеќер. Затоа се препорачува пациентот со дијабетес постојано да носи со себе производи кои содржат шеќер.
- Епизодите на тешка хипогликемија, кога пациентот ја губи свеста, може да се третираат со глукaгон (0,5 до 1 mg) кој се применува интрамускулно или поткожно од страна на обучено лице, или со гликоза применета интравенски од страна на медицинско лице. Гликозата мора да се даде интравенски и ако пациентот не одговара на терапијата со глукaгон во период од 10 до 15 минути. По освестувањето на пациентот, се



препорачува орално да му се дадат јаглени хидрати, како би се спречило повторно губење на свеста.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармако-терапевтска група: Лекови кои се користат за дијабетес. Инсулини и аналози за инјектирање, со долго дејство: АТС код: A10AE05.

Механизам на дејство и фармакодинамски ефект

Левемир® е солубилан, инсулински аналог со долго дејство и продолжено времетраење на ефектот кој се користи како базален инсулин.

Дејството на Левемир® да ја намалува гликемијата настанува поради олеснетото превземање на гликозата преку врзување на инсулинот со рецепторите на мускулните и адипозните клетки и истовремена инхибиција ослободувањето на гликозата од црниот дроб.

Профилот време-дејство на Левемир® е статистички сигнификантно помалку варијабилан и поради тоа повеќе предвидлив во однос на NPH (Neutral Protamine Hegedron) инсулинот, како што се гледа од интрасубјектните коефициенти на варијација (KB) за вкупниот и максималниот фармакодинамски ефект во табела 1.

Табела 1. Интрасубјектна варијабилност на профилот време-дејство на Левемир® и НПХ инсулин

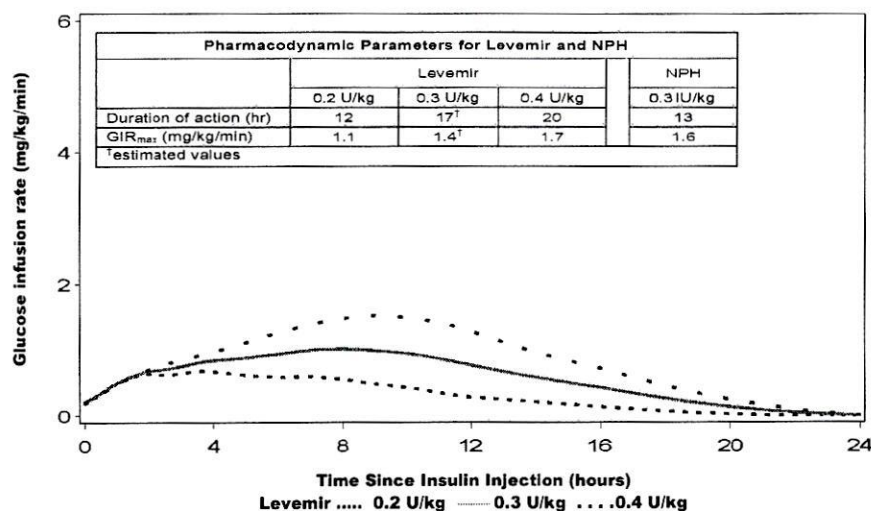
Фармакодинамиски краен исход	Levemir® CV (%)	NPH инсулин CV (%)
AUC _{GIR,0-24 h} *	27	68
GIR _{max} **	23	46

* Површина под кривата ** Глукозна инфузиона стапка р-вредноста < 0,001 за сите споредби со Левемир®

Продолженото дејствување на Левемир® се постигнува со силно само-асоцирање на молекулите на инсулин детемир на местото на инјектирање и врзување за албумините преку страничниот масно-киселински ланец. Инсулин детемир се дистрибуира многу поспоро до периферните целни ткива во споредба со NPH инсулин. Овие



комбинирани механизми на протракција обезбедуваат поголема репродукцибилна, апсорбција и акционен профил на инсулин детемир во споредба со NPH инсулин.



Слика 1: Профил на дејство на Левемир® кај пациенти со дијабетес тип 1

Траењето на дејството е до 24 часа во зависност од дозата што овозможува да се администрира еднаш или два пати дневно. Ако се администрира два пати дневно, стабилна состојба ќе се постигне после администрирање на 2-3 дози. За дози во интервал од 0,2 - 0,4 единици/kg, Левемир® постигнува повеќе од 50% од својот максимален ефект после 3-4 часа и трае до приближно 14 часа по примената на дозата.

Се забележува дозна пропорционалност на фармакодинамскиот одговор (максимален ефект, траење на дејство, вкупен ефект) по поткожна администрација.

Помала варијабилност на плазматската гликемија на гладно од-ден-на-ден беше демонстрирана со долготрајните клинички испитувања на третман со Левемир® во споредба со NPH.

Во студиите на пациенти со дијабетес тип 2 третирани со базален инсулин во комбинација со 5-6 орални антидијабетици, беше демонстрирано дека гликемиската контрола (HbA_{1c}) со Левемир® е споредлива со NPH инсулин и инсулин гларжин, и е асоцирана со помало зголемување на тежината, погледнете подолу во Табела 2. Во



студијата наспроти инсулин гларжин, каде што Левемир® беше дозволено да се администрира еднаш или двапати дневно, а инсулин гларжин се администрираше еднаш дневно, 55% од пациентите третирани со Левемир® го комплетираа 52 неделниот третман со двапати дневно дозирање.

Табела 2. Промена во телесната тежина после третманот со инсулин

Траење на студијата	Levemir® Еднаш дневно	Levemir® Двапати дневно	NPH инсулин	Инсулин гларжин
20 недели	+0,7 kg		+1,6 kg	
26 недели		+1,2 kg	+2,8 kg	
52 недели	+2,3 kg	+3,7 kg		+4,0 kg

Кај студиите кои ја испитуваат употребата на комбинирана терапија на орални антидијабетици со Левемир® резултираше со 61-65% помал ризик за минорни ноќни хипогликемии во споредба со NPH инсулин.

Беше спроведена отворена-рандомизирана клиничка студија кај пациенти со дијабетес Тип 2 кои не ја постигнаа целната вредност со орални антидијабетици. Студијата започна со 12 недели воведен период со лираглутид + метформин каде што 61% ја постигнаа $HbA_{1c} < 7\%$. Кај 39% пациенти кои не ја постигнаа целната вредност беа рандомизирани и примаа дополнително Левемир® еднаш дневно или продолжија со лираглутид + метформин за 52 недели. Додавањето на Левемир® обезбеди понатамошно намалување на HbA_{1c} од 7,6% на 7,1% после 52 недели. Не беа пријавени големи хипогликемиски епизоди. Големи хипогликемиски епизоди се дефинирани како епизода во која субјектот не бил во можност да се третира самиот себеси и ако глукагон или и.в. глукоза била дадена. Видете табела 3.

Табела 3. Податоци од клиничка студија - Левемир® додаден на лираглутид+метформин

	Студиска недела	Рандомизиран Левемир + лираглутид + метформин N = 160	Рандомизиран + лираглутид + метформин N = 149	P- вредност
Средна промена на HbA_{1c} базна вредност (%)	0 - 26 недели	-0,51	+0,02	<0,0001
	0 - 52 недели	-0,50	0,01	<0,0001
Пропорција на пациенти кои ја постигнаа HbA_{1c} целна вредност	0 - 26 недели	43,1	16,8	<0,0001
	0 - 52 недели	51,9	21,5	<0,0001



< 7% (%)				
Промена на телесната тежина во однос на почетната (кг)	0 - 26 недели	-0,16	-0,95	0,0283
	0 - 52 недели	-0,05	-1,02	0,0416
Минорни хипогликемиски епизоди (по пациентови години)	0 - 26 недели	0,286	0,029	0,0037
	0 - 52 недели	0,228	0,034	0,0011

26 неделна, двојно слепа, рандомизирана клиничка студија беше спроведена за да се испита ефикасноста и безбедноста од додавањето на лираглутид (1,8 mg) наспроти плацебо кај пациенти со дијабетес Тип 2 кои не се соодветно контролирани со базален инсулин со или без метформин. Инсулинската доза беше редуцирана за 20% кај пациенти со почетен $HbA_{1c} \leq 8,0\%$ со цел да се минимизира ризикот од хипогликемија. Последователно, на пациентите им беше дозволено да ја титрираат својата инсулинска доза но не повеќе од пре-рандомизираната доза. Левемир® беше базалиот инсулински производ за 33% (n=147) од пациентите (97.3% користеа метформин). Кај овие пациенти, додавањето на лираглутид резултираше со повисоко намалување на HbA_{1c} во споредба со додавање на плацебо (до 6,93% наспроти 8,24%), поголемо намалување на плазма гликемијата на гладно (до 7,20 mmol/l спроти 8,13 mmol/l) и поголемо намалување на телесната тежина (-3,47 kg наспроти -0,43 kg). Почетните вредности за минорни хипогликемиски епизоди беа приближно исти кај двете групи. Набљудуваните нивоа на минорни хипогликемиски епизоди беа слични и нема утврдени тешки хипогликемии во ниту една група.

Кај долготрајните студии кај пациенти со дијабетес тип 1 кои примаат базал - болус инсулинска терапија, плазматската гликемија на гладно беше подобрена со Левемир® во споредба со NPH инсулин. Гликемиската контрола (HbA_{1c}) со Левемир® беше споредлива со NPH инсулин, со помал ризик од ноќна хипогликемија и не е асоцирана со зголемување на телесната тежина.

Кај клиничките испитувања со базал болус инсулинска терапија, вкупната стапка на хипогликемија кај Левемир® и NPH инсулин беа слични. Анализите на ноќната хипогликемија кај пациентите со дијабетес тип 1 покажаа значително помал ризик од минорна ноќна хипогликемија (способност за само-третирање и потврдено со капиларна глукоза во крв помала од 2,8 mmol/L или 3,1 mmol/L ако е



изразена како плазматска глюкоза) отколку со NPH инсулин, додека не беше забележана разлика кај дијабетес Тип 2.

Беше забележана појава на антитела при употребата на Левемир®. Сепак, ваквата појава нема било какво влијание на гликемиската контрола.

Бременост

Левемир® беше испитуван со отворена рандомизирана контролирана клиничка студија изведена кај бремени жени со дијабетес Тип 1 (n=310) кои беа третирани со базал-болус терапевски режим со Левемир® (n=152) или NPH инсулин (n=158) како базален инсулин, и двете во комбинација со НовоРапид® (видете го делот 4.6).

Левемир не беше инфериорен во однос на NPH инсулинот мерен преку HbA_{1c}, во тек на гестациската недела (GW) 36, и намалувањето на средната HbA_{1c} во тек на бременост беа слични, видете ја табела 4.

Табела 4. Гликемиска контрола на мајката за време на бременост

	Levemir®	NPH	Разлика/Коефициент на сооднос/Стапка на сооднос 95% CI
Средна HbA _{1c} (%) во GW 36	6,27	6,33	Разлика: -0.06 (-0.21; 0.08)
Средна FPG во GW 36 (mmol/l)	4,76	5,41	Разлика: -0.65 (-1.19; -0.12)
Однос на пациенти кои постигнале вредност на HbA _{1c} ≤6% во тек на GW 24 i GW 36(%)	41%	32%	Коефициент на сооднос: 1.36 (0.78; 2.37)
Вкупен број на мајорни хипогликемиски епизоди за време на бременост (по пациентова година)	1,1	1,2	Стапка на сооднос: 0,82 (0,39; 1,75)

Педијатриска популација

Ефикасноста и безбедноста на Левемир® беше испитувана за период до 12 месеци, во три рандомизирани контролирани клинички студии кај адолесценти и деца (n=1045 вкупно); студиите вклучуваа вкупно



167 деца на возраст од 1-5 години. Сите студии покажаа дека гликемиската контрола (HbA_{1c}) со Левемир® е споредлива со NPH инсулин и инсулин деглудек кога се даван како базал-болус терапија, користејќи не-инфериорна вредност од 0,4%. Во студија, каде се споредуваа Левемир® наспроти инсулин деглудек, степенот на хипергликемични епизоди со кетоза беше значително повисок за Левемир®- 1,09 и 0,68 епизоди по пациентова-година, соодветно. Помало покачување на телесната тежина (СД вредност, тежина коригирана по пол и возраст) е забележано со Левемир® отколку со NPH инсулин.

Студија која вклучуваше деца над 2 годишна возраст беше продолжена за дополнителни 12 месеци (вкупно 24 месеци тераписки податоци) за да се оцени формирањето на антитела после долго-траен третман со Левемир®. По зголемувањето на инсулинските антитела за време на првата година, инсулинските антитела се намалија во текот на втората година на ниво кое е незначително повисоко од нивото пред студијата. Резултатите укажуваат дека развојот на антителата немаат негативен ефект на гликемиската контрола и на дозата на Левемир®.

Податоците за ефикасноста и безбедноста кај адолесцентната популација со дијабетес тип 2 беа екстарполирани од податоците за деца, адолесценти и возрасни пациенти со дијабетес тип 1 и од возрасни пациенти со дијабетес тип 2. Резултатите ја подржуваат употребата на Левемир® кај адолесцентни пациенти со дијабетес тип 2.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Максималната серумска концентрација се постигнува помеѓу 6 и 8 часа по администрацијата. Кога се администрира два пати на ден, стабилизирањето на серумските концентрации се постигнува после администрирање на 2-3 дози.

Интрасубјектната варијација на апсорпцијата е помала кај Левемир® во однос на другите базални инсулински препарати. Апсолутната биорасположливост на инсулин детемир кога се применува супкутано е приближно 60%.

Дистрибуција



Волуменот на дистрибуција на Левемир® (приближно 0,1 л/кг) покажува дека висока фракција на инсулин детемир циркулира во крвта.

Резултатите од *ин витро* и *ин vivo* студиите со врзување за протеините наведуваат дека не постојат клинички релевантни интеракции помеѓу инсулин детемир и масните киселини или други медицински продукти што се врзуваат за протеините.

Биотрансформација

Деградацијата на инсулин детемир е слична како онаа на хуманиот инсулин; сите формирани метаболити се неактивни.

Елиминација

Терминалниот полуживот по поткожна администрација е одреден од стапката на апсорпција од поткожното ткиво. Терминалниот полуживот е помеѓу 5 и 7 часови, во зависност од дозата.

Линеарност

Дозна пропорционалност во серумските концентрации (максимална концентрација, големина на апсорпција) се забележува по поткожна администрација во терапевтскиот дозен опсег.

Не беа забележани фармакокинетски и фармакодинамски интеракции помеѓу лираглутид и Левемир® кога се администрира како единечна доза на Левемир® 0,5 единици/kg со лираглутид 1,8 mg во стабилна фаза кај пациенти со дијабетес Тип 2.

Посебни популациони групи

Постари луѓе (≥65 години старост)

Не постојат клинички релевантни разлики во фармакокинетиката на Левемир® меѓу постари и помлади пациенти.

Ренални и хепатални нарушувања

Не постојат клинички релевантни разлики во фармакокинетиката на Левемир® меѓу субјекти со ренално или хепатално оштетување и здрави субјекти. Со оглед на тоа што фармакокинетиката на Левемир® не е поопсежно испитувана кај овие популациони групи, се препорачува строго следење на плазматската гликемија кај овие популациони групи.

Пол



Не постојат клинички релевантни разлики помеѓу половите во однос на фармакокинетските својства на Левемир®.

Педијатриски пациенти

Фармакокинетските својства на Левемир® беа испитувани кај мали деца (1 до 5 год), деца (од 6 до 12 години) и адолесценти (од 13 до 17 години) и споредени со возрасни со дијабетес тип 1. Немаше клинички релевантни разлики во фармакокинетските својства помеѓу мали деца, деца, адолесценти и возрасни.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Претклиничките податоци не откриваат особен ризик за луѓето базирано на конвенционалните фармаколошки студии за безбедност, токсичност на повторувани дози, генотоксичност и токсичност за репродукцијата и развојот. Податоците за афинитет кон рецепторите и *ин витро* тестовите за митогеност не открија никакви докази за зголемен митоген потенцијал во споредба со хуманиот инсулин.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Список на помошни супстанции

Глицерол
Фенол
Метакрезол
Цинк ацетат
Динатриум фосфат дихидрат
Натриум хлорид
Хлороводородна киселина (за рН прилагодување)
Натриум хидроксид (за рН прилагодување)
Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилности

Супстанциите кои се додадени на Левемир® можат да предизвикаат деградација на инсулин детемир, на пр. ако медицинскиот производ содржи тиоли или сулфити. Левемир® не смее да се додава на инфузионите течности.

Овој медицински производ не смее да се меша со други медицински производи.

6.3 Рок на траење



Пред отварање: 30 месеци.

За време на употреба или кога се носи како резерва: Да се чува најмногу до 6 недели.

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

За услови на чување на медицинскиот производ види дел 6.3.

Пред употреба: Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C). Да не се чува блиску до делот за замрзнување. Да не се замрзнува.

Левемир® Пенфил®

За време на употреба или при носење како резерва: Да се чува на температура под 30°C . Да не се чува во фрижидер. Да не се замрзнува

За да се заштити од светлина, чувајте го патронот во надворешната паковка.

Левемир® ФлексПен®

За време на употреба или при носење како резерва: Да се чува на температура под 30°C . Може да се чува во фрижидер (2°C - 8°C). Да не се замрзнува

За да се заштити од светлина, чувајте го патронот во надворешната паковка.

6.5 Природа и состав на контејнерот

Левемир® Пенфил®

3 ml раствор во патрон (Тип 1 стакло) со клип (бромобутил) и затворац (бромобутил/полиизопрен).

Кутија со 5 патрони.

Левемир® ФлексПен®

3 ml раствор во патрон (Тип 1 стакло) со клип (бромобутил) и затворац (бромобутил/полиизопрен) содржан во наполнето инјекциско пенкало мултидозажно пенкало за еднократна употреба направено од полипропилен.

Кутија со 5 наполнети инјекциски пенкала.

6.6 Посебни предупредувања за отстранување и ракување



Не употребувајте го овој медицински производ ако забележите дека растворот не е бистар, безбоен, водлест.

Левемир® што бил замрзнат не смее да се употребува.

Пациентот треба да биде советуван да ја отстрани иглата после секое инјектирање.

Секој неискористен медицински препарат или отпаден материјал треба да биде отстранет согласно локалните барања.

Иглите и Левемир® ФлексПен® не смее да се делат.

Патронот не смее повторно да се полни.

7. НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Ново Нордиск Фарма дооел
ул. Никола Кљусев бр.11
1 000 Скопје
Македонија

8. БРОЈ (ЕВИ) НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПРОМЕТ/ОБНОВУВАЊЕ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

22.10.2009 / 16.02.2015

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2021

