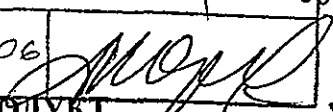


**Levemir®
pre-filled pen FlexPen® 100 U/ml, 3 ml**

**Левемир® в предварително напълнени
писалки ФлексПен® 100 U/ml, 3 ml**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	12562/04.03.06
689/31.01.06	

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА МЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Levemir® (Левемир®)100 U/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 100 U insulin detemir (произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в *Saccharomyces cerevisiae*).

Една предварително напълнена писалка съдържа 3 ml, еквивалентни на 300 U.

Една единица insulin detemir съдържа 0,142 mg безсолен, безводен insulin detemir.
Една единица (U) insulin detemir отговаря на една IU insulin human.

За помощни вещества, вж. Раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка. FlexPen (ФлексПен®)

Levemir е бистър, безцветен, неутрален разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на захарен диабет.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Levemir е дългодействащ инсулинов аналог за употреба като базален инсулин в комбинация със свързан с храненето краткодействащ или бързодействащ инсулин.

Дозировка:

Дозата на Levemir трябва да се нагласява индивидуално.

Levemir трябва да се прилага един или два пъти дневно в зависимост от нуждите на пациента.

При пациенти, които за оптимизиране на контрола на глюкозата в кръвта се нуждаят от двукратно инжектиране, вечерната доза може да се приложи вечер или преди лягане.

Преминаване от други инсулинови продукти:



Преминаването към Levemir от интермедиерни или дългодействащи инсулини може да наложи корекция на дозата или времето на приложение (вж. Раздел 4.4).

Както при всички инсулини, препоръчва се внимателно проследяване на кръвната глюкоза по време на преминаването и през първите седмици след това.

Може да се наложи корекция на съпътстващото антидиабетно лечение (дозата и времето на приложение на бързодействащия инсулин).

Както при всички инсулини, при възрастни пациенти и такива с бъбречни или чернодробни нарушения, проследяването на кръвната глюкоза трябва да е често и дозата на insulin detemir да се нагласява индивидуално.

Ефективността и безопасността на Levemir е доказана при деца и младежи на възраст между 6 и 17 години при проучвания с продължителност до 6 месеца.

Ефективността и безопасността на Levemir не са проучвани при деца на възраст под 6 години.

Корекция на дозата също така може да е необходима, ако пациентите увеличат физическата си активност, променят обичайната си диета или по време на съпътстващо заболяване.

Приложение:

Подкожно приложение.

Levemir се прилага подкожно чрез инжектиране в бедрото, коремната стена или горната част на ръката. Както при човешките инсулини, скоростта и степента на абсорбция на insulin detemir може да бъде по-висока, когато се прилага подкожно в коремната стена или в делтоидната област, отколкото при приложение в бедрото. Поради това инжекционните места трябва да се сменят в рамките на същата (анатомична) област.

Levemir FlexPen се предлага с листовка за пациента с подробни инструкции за употреба.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към insulin detemir или към някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Неправилното дозиране или преустановяване на терапията, особено при диабет тип 1, могат да доведат до хипергликемия или диабетна кетоацидоза. Обикновено първите симптоми на хипергликемия се появяват постепенно за няколко часа или дни. Включват жажда, често уриниране, гадене, повръщане, сънливост, зачервена суха кожа, сухота в устата, загуба на апетит, както и ацетонен дъх. При пациенти с диабет тип 1, нелекуваната хипергликемия може да доведе до диабетна кетоацидоза, която е потенциално летално състояние.



Хипогликемия може да възникне, ако инсулиновата доза превишава инсулиновите нужди на пациента. (вж. Раздел 4.8 и 4.9).

Пропускане на хранене или непланирана тежка физическа активност могат да доведат до хипогликемия.

Пациенти, при които има съществено подобрение на контрола на кръвната глюкоза, напр. при интензифицирано инсулиново лечение, могат да почувстват промяна в обичайните си предупредителни симптоми за хипогликемия, за което трябва да бъдат съответно консултирани. Обичайните предупредителни симптоми могат да изчезнат при пациенти с дългогодишен диабет.

Придружаващи заболявания, особено инфекции и фебрилни състояния, обикновено увеличават инсулиновите нужди на пациента.

Преминаването на пациенти на друг вид или друга марка инсулин трябва да става под строг медицински контрол. Промените в концентрацията, марката (производителя), типа, произхода (животински, човешки, човешки инсулинов аналог) и/или метода на производство (рекомбинантна ДНК технология или инсулин от животински произход) може да наложат коригиране на дозата. Пациентите, преминаващи на Levemir могат да се нуждаят от промяна на дозата използвана за досегашния инсулин. Ако е необходима корекция, тя може да се направи с инжектирането на първата доза или през първите няколко седмици или месеци на лечението.

Levemir не трябва да се прилага интравенозно, тъй като може да предизвика тежка хипогликемия.

Трябва да се избягва интрамускулно приложение.

Ако Levemir се смеси с други инсулинови продукти, профилът на действие на единия или двата съставни компонента ще се промени. В резултат на смесване на Левемир с бързодействащ инсулинов аналог като insulin aspart, се получава профил на действие с по-малък и забавен максимален ефект, в сравнение с отделно инжектиране. Поради това, смесването на бързодействащ инсулин с Levemir трябва да се избягва.

Има ограничени данни при пациенти с тежка хипоалбуминемия. При тези пациенти се препоръчва внимателно проследяване.

Levemir не трябва да се прилага с инсулинови инфузионни помпи.

Levemir съдържа метакрезол (metacresol), който може да доведе до появата на алергични реакции.

4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействие



Известно е, че някои лекарствени продукти въздействат върху метаболизма на глюкозата.

Долуизброените лекарствени вещества могат да намалят инсулиновите нужди: Перорални антидиабетни лекарствени продукти, инхибитори на моноаминоксидазата (MAOI), неселективни бета-блокери, инхибитори на ангиотензинконвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), салицилати и алкохол.

Следните лекарствени вещества могат да увеличат инсулиновите нужди: Тиазиди, глюкокортикоиди, тиреоидни хормони и бета-симпатикомиметици, растежен хормон и даназол.

Бета-блокери могат да маскират симптомите на хипогликемия и да забавят възстановяването от нея.

Октреотид/ланреотид могат едновременно да увеличат или намалят инсулиновите нужди.

Алкохолът може да усилва и удължи хипогликемиращото действие на инсулина.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Липсва клиничен опит с insulin detemir по време на бременност.

По отношение на ембриотоксичност и тератогенност, проучвания върху репродуктивността при животни не са установили никаква разлика между insulin detemir и човешки инсулин. Трябва да се подхожда предпазливо, когато се предписва на бременни жени.

Като цяло, при планиране и по време на бременността се препоръчва интензивен контрол на кръвната захар и мониториране на бременните диабетички. Обикновено през първия триместър на бременността инсулиновите нужди намаляват, а през втория и третия се повишават. След раждането, инсулиновите нужди обикновено се възвръщат бързо до нивата преди забременяването.

Кърмене:

Липсва клиничен опит с insulin detemir по време на кърмене. Трябва да се подхожда предпазливо, когато се предписва на кърмачки. Те могат да се нуждаят от промяна в инсулиновата доза и диета.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и управление на машини

В резултат на хипогликемия, способността на пациента за концентрация и реакция може да се влоши. Това може да представлява риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (например шофиране или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да взимат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно за



тези от тях, които имат чести хипогликемии или намалени до липсващи предупредителни признаци за хипогликемия. При такива случаи трябва внимателно да се прецени уместността на шофирането.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при пациенти, които употребяват Levemir, са предимно дозо-зависими и са свързани с фармакологичния ефект на инсулина. Хипогликемията е чест нежелан ефект. Може да се появи, ако инсулиновата доза е твърде висока в сравнение с инсулиновата нужда. От клинични изследвания е известно, че тежка хипогликемия, дефинирана като нужда от намеса на друго лице, възниква при приблизително 6% от пациентите, лекувани с Levemir. Тежката хипогликемия може да доведе до загуба на съзнанието и/или гърчове и може да причини временно или постоянно нарушение на мозъчната функция или дори смърт.

Реакции свързани с инжекционното място се наблюдават често по време на лечението с Levemir, а именно при 2% от пациентите. Тези реакции включват зачервяване, оток и сърбеж на инжекционното място и обикновено са с преходен характер, като нормално изчезват при продължително лечение.

Общият процент на лекуваните пациенти, при които се очаква да се наблюдават нежелани лекарствени реакции се оценява на 12%.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции от клиничните проучвания, които въз основа на цялостна преценка са преценени като свързани с Levemir, са изложени по-долу.

Метаболитни и хранителни нарушения

Чести (>1/100, <1/10)

Хипогликемия:

Симптомите на хипогликемия обикновено възникват внезапно. Те могат да включват студена пот, хладна бледа кожа, отпадналост, нервност или тремор, безпокойство, необичайна уморемост или слабост, обърканост, трудно концентриране, сънливост, силен глад, зрителни нарушения, главоболие, гадене и сърцебиене. Тежката хипогликемия може да доведе до загуба на съзнание и/или гърчове и може да причини временно или трайно нарушение на мозъчната функция или дори смърт.

Общи нарушения и състояния на мястото на приложение

Чести (>1/100, <1/10)

Реакции на мястото на инжектиране:

Промени в инжекционното място (зачервяване, оток и сърбеж на мястото на инжектиране) могат да се появят по време на лечението с инсулин. Тези реакции обикновено са преходни и нормално изчезват по време на продължителната терапия.



Нечести (>1/1000, <1/100) Липодистрофия:
Липодистрофия може да възникне на мястото на инжектиране вследствие на наредуване на местата на инжектиране в дадена област.
Оток (едем):
При започването на инсулиновата терапия може да възникне едем. Обикновено тези симптоми са преходни.

Нарушения в имунната система

Нечести (>1/1000, <1/100) Алергични реакции, уртикария, обрив и изриване:
Тези симптоми може да са в резултат на генерализирана свръхчувствителност. Други признаци на генерализирана свръхчувствителност могат да бъдат сърбеж, изпотяване, гастроинтестинално смущение, ангионевротичен едем, затруднения в дишането, палпитация и намаляване на кръвното налягане. Генерализираните реакции на свръхчувствителност са потенциално животозастрашаващи.

Очни нарушения

Нечести (>1/1000, <1/100) Смущения в рефракцията:
Рефракционни смущения могат да възникнат при започването на инсулинова терапия. Обикновено тези симптоми са преходни.
Диабетна ретинопатия:
Трайното подобрене на гликемичния контрол намалява риска от развитие на диабетна ретинопатия. Въпреки това, интензифицираната инсулинова терапия с рязко подобряване на гликемичния контрол може да се свърже с временно влошаване на диабетната ретинопатия.

Нарушения на нервната система

Редки (>1/10 000 < 1/1000) Периферна невропатия:
Бързото подобрене в контрола на кръвната захар може да се свърже със състоянието “остра болкова невропатия”, което обикновено е обратимо.

4.9. Предозиране

При инсулина е трудно да се дефинира свръхдоза; хипогликемията, обаче, прогресира в следните фази, ако се приложат много по-високи дози от нуждите на пациента:



- Лека хипогликемия, която се преодолява с перорално приемане на глюкоза или продукти, богати на захар. Ето защо се препоръчва диабетикът винаги да носи със себе си продукти, съдържащи захар.
- Тежка хипогликемия, при която пациентът е в безсъзнание, може да се овладее с глюкагон (0.5 - 1 mg) подкожно или мускулно от обучено лице, или с венозно приложение на глюкоза от медицински специалист. Ако до 10-15 минути пациентът не реагира на приложения глюкагон, трябва да се инжектира глюкоза интравенозно. След като пациентът дойде в съзнание, трябва да му се дадат въглехидрати през устата, за да се предотврати повторна хипогликемия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамика

Фармакотерапевтична група: антидиабетен препарат. Инсулин и аналози, дългодействащи. АТС код: A10AE 05.

Insulin detemir е разтворим, дългодействащ базален инсулинов аналог с удължен ефект.

Профилът на действие на insulin detemir варира статистически значимо по-малко и поради това е по-предсказуем от NPH инсулин, както се вижда от интраиндивидния коефициент на вариация (CV) за тотален и максимален фармакодинамичен ефект в Таблица 1.

Таблица 1. Интраиндивидна вариация на профила на действие на insulin detemir и NPH инсулин

Фармакодинамична крайна точка	Insulin detemir CV (%)	NPH инсулин CV (%)
AUC _{GIR, 0-24h} *	27	68
GIR _{max} **	23	46

* Площ под кривата **Скорост на глюкозата инфузия р-стойност <0.001 за всички сравнения с insulin detemir

Продължителното действие на insulin detemir се осъществява от силното свързване на молекулите на insulin detemir помежду им в инжекционното място и свързването му с албумина чрез страничната верига мастна киселина. Insulin detemir достига до периферните прицелни тъкани по-бавно в сравнение с NPH инсулин. Тези комбинирани механизми за протрахирано действие обезпечават по-възпроизводима абсорбция и профил на действие на insulin detemir в сравнение с NPH инсулин.

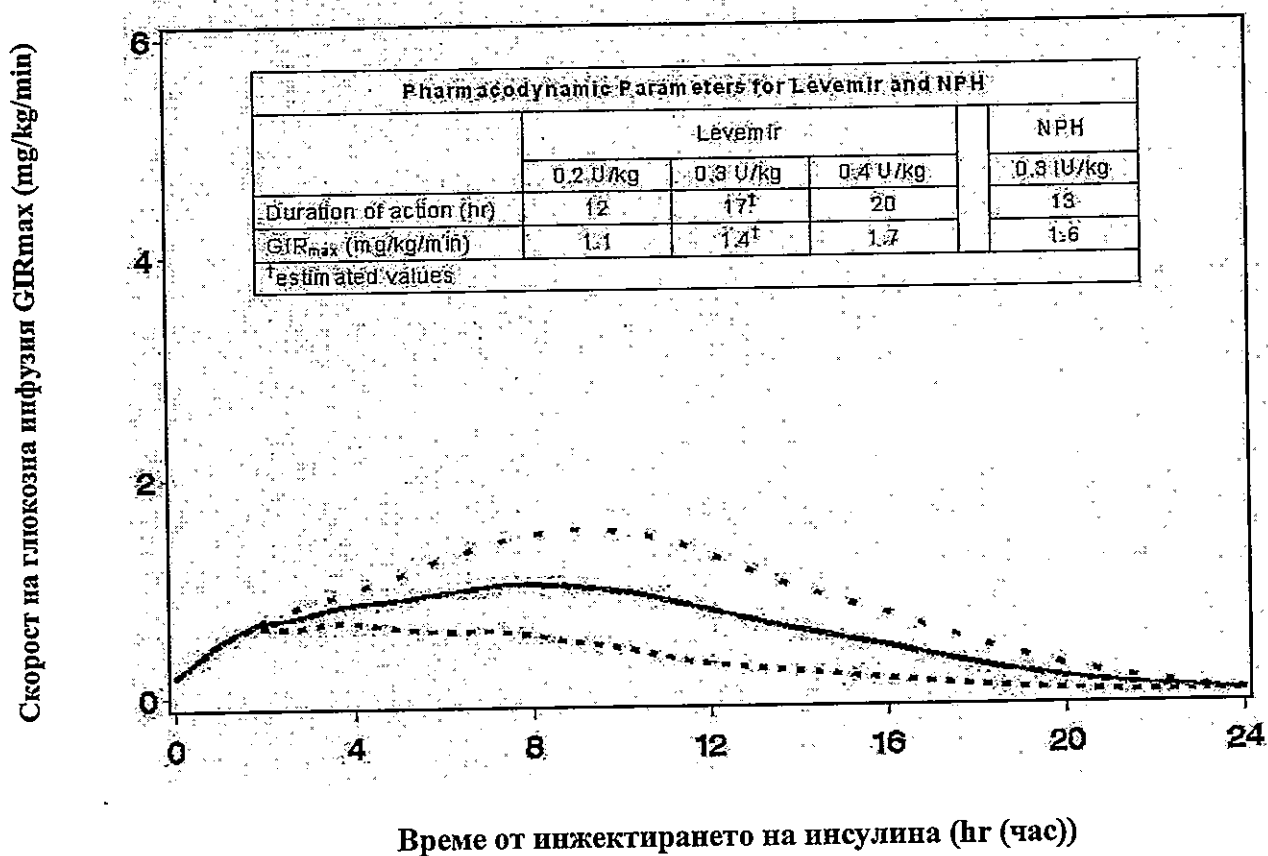
Понижаването на кръвната глюкоза от insulin detemir се дължи на облекченото усвояване на глюкоза след свързването на инсулина към рецепторите на мускулните



и мастните клетки и на едновременното инхибиране на освобождаването на глюкоза от черния дроб.

Таблица от Фигура 1

Фармакодинамични параметри за Levemir и NPH				
	Levemir			NPH
	0,2 U/kg	0,3 U/kg	0,4 U/kg	0,3 IU/kg
Продължителност на действие (hr (час))	12	17*	20	13
Скорост на инфузия на глюкоза GIRmax (mg/kg/min)	1.1	1.4*	1.7	1.6
*изчислени стойности				



Легенда:
 Levemir 0,2 U/kg; — 0,3 U/kg; 0,4 U/kg
 (Insulin detemir)

Фигура 1: Профили на действие на Levemir при пациенти със захарен диабет тип 1



Продължителността на действие е до 24 часа в зависимост от дозата, което осигурява възможност за една или две апликации дневно. Ако се прилага два пъти дневно, равновесни концентрации ще се наблюдават след 2-3 дози. За дози в интервал от 0,2 – 0,4 U/kg Levemir проявява над 50% от максималния си ефект от 3-4 часа до приблизително 14 часа след инжектирането.

След подкожно приложение се наблюдава пропорционалност във фармакодинамичния отговор на дозата (максимален ефект, продължителност на действие, общ ефект).

В дългосрочни терапевтични проучвания, плазмената глюкоза на гладно при пациенти със захарен диабет тип 1 се е подобрила с Levemir, в сравнение с NPH инсулин, когато е прилаган като базално/болусна терапия, включително при деца и младежи на възраст между 6 и 17 години. Гликемичният контрол (HbA_{1c}) с Levemir е сравним с NPH инсулин, при по-малък риск от нощна хипогликемия и без увеличаване на теглото.

При дългосрочните клинични проучвания по време на лечението с Levemir е установена по-ниска ежедневна променливост в плазмената глюкоза на гладно в сравнение с NPH.

Ефектът на понижаване на кръвната захар от Levemir е демонстриран и в клинични проучвания без базално-болусен режим. Въпреки това, извън базално-болусния режим не е постигнато снижаване на HbA_{1c} от Levemir сравнимо с това на NPH.

В клиничните проучвания, общата честота на хипогликемии с Levemir и NPH инсулин е подобна. Анализите на нощните хипогликемии при захарен диабет тип 1 показват значително по-малък риск от леки нощни хипогликемии (способност за самолечение и потвърдена хипогликемия с измерена капилярна кръвна глюкоза по-ниска от 2.8 mmol/l или 3.1 mmol/l плазмена глюкоза) отколкото с NPH инсулин, като се има предвид, че не се наблюдава разлика при захарен диабет тип 2. В допълнение общият риск от нощна хипогликемия при деца и младежи на възраст между 6 и 17 години със захарен диабет тип 1 е значително по-малък с Levemir в сравнение с NPH инсулин.

За разлика от другите инсулини, интензивната терапия с Levemir не е свързана с нежелано покачване на телесното тегло.

5.2. Фармакокинетика

Абсорбция:

Максимална серумна концентрация се достига между 6 и 8 часа след приложение.

При двукратно приложение, равновесни серумни концентрации се достигат след 2-3 дози.

Интраиндивидното колебание в абсорбцията е по-малко при Levemir в сравнение с другите базални инсулинови продукти.



Няма клинично значими различия във фармакокинетичните особености на insulin detemir при двата пола.

Абсолютната бионаличност на insulin detemir при подкожно приложение е приблизително 60%.

Разпределение:

Установеният обем на разпределение за insulin detemir (приблизително 0.1 l/kg) показва, че в кръвта циркулира голяма фракция insulin detemir.

Метаболизъм:

Разграждането на insulin detemir е еднакво с това на човешкия инсулин; всички образувани метаболити са неактивни.

Резултатите от *in vitro* и *in vivo* проучвания върху свързването с белтъци предполагат, че няма клинично значимо взаимодействие между insulin detemir и други лекарствени продукти свързани с мастни киселини или други протеини.

Елиминиране:

Крайният полуживот след подкожно приложение се определя от скоростта на абсорбция от подкожната тъкан. Крайният полуживот е между 5 и 7 часа, в зависимост от дозата.

Линейност:

Пропорционални на дозата серумни концентрации (максимална концентрация, степен на абсорбция) се наблюдава след подкожно приложение в терапевтични дози.

Специални групи пациенти:

Фармакокинетичните свойства на insulin detemir са изследвани при деца (6-12 години) и подрастващи (13-17 години) и са сравнени с тези на възрастни с диабет тип 1. Няма клинично значима разлика във фармакокинетичните особености.

Няма клинично значими различия във фармакокинетиката на insulin detemir при възрастни и млади пациенти, или при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане и здрави индивиди. Въз основа на извършените проучвания не се очакват клинично значими различия във фармакокинетиката на insulin detemir при здрави пациенти и такива с бъбречно или чернодробно увреждане. Тъй като фармакокинетиката на insulin detemir не е проучена обстойно при тези групи пациенти, се препоръчва внимателно проследяване на плазмената концентрация на глюкозата.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск при хората въз основа на конвенционалните изследвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократно дозиране, генотоксичност и репродуктивна токсичност. Данните за рецепторен афинитет и *in-vitro* тестовете за митогенност не доказват повишен митогенен потенциал в сравнение с човешки инсулин.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните вещества

Mannitol
Phenol
Metacresol
Zinc acetate
Disodium phosphate dihydrate
Sodium chloride
Hydrochloric acid 2N (за корекция на pH)
Sodium hydroxide 2N (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Вещества, добавени към Levemir могат да предизвикат разпадане на insulin detemir, напр. ако лекарственият продукт съдържа тиоли или сулфити. Levemir не трябва да се добавя към инфузионни разтвори.

6.3. Срок на годност

2 години

След първо отваряне продуктът трябва да се съхранява максимум до 6 седмици, при температура не повече от 30⁰ С.

6.4. Специални изисквания за съхранение

Да се съхранява в хладилник (2⁰С - 8⁰С) далече от камерата за замразяване. Да не се замразява.

Поставяйте капачката на писалката, когато не използвате Levemir FlexPen, за да го предпазите от светлина.

При употреба: Да не се замразява. Да не се съхранява над 30⁰ С.

Levemir трябва да се пази от прекомерна топлина и слънчева светлина.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Разтвор 3 ml в патрон (стъкло тип 1) с бутало (бромобутилово) и запушалка (бромобутилова/полиизопренова), поставен в предварително напълнена писалка (многодозова писалка за еднократна употреба) (полипропиленова).
Големина на опаковката: 1, 5 и 10 предварително напълнени писалки.

Не всички опаковки се предлагат на пазара.



6.6 Указания за употреба, поддръжка и изхвърляне

Levemir е за индивидуална употреба. Патронът не трябва да се пълни повторно.

Levemir не трябва да се използва, ако не изглежда бистър и безцветен.

Levemir, който е замразяван, не трябва да се използва.

Пациентът трябва да се съветва да изхвърля иглата след всяко инжектиране.

Всеки неупотребен продукт или отпадък трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd
Denmark

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-10703/20.04.2005; Рег. № 20050222

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

20.04.2005

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ПРОМЯНА В ТЕКСТА

22.11.2005

