

Sažetak karakteristika lijeka

1. NAZIV MEDICINSKOG PROIZVODA

Levemir FlexPen 100 jedinica/ml rastvor za injekciju u napunjenom penu.
Inzulin detemir

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Levemir FlexPen

1 ml rastvora sadrži 100 jedinica inzulina detemir* (odgovara 14.2 mg).

1 napunjeni pen sadrži 3 ml što je ekvivalentno 300 jedinica.

*Inzulin detemir je proizveden rekombinantnom DNK tehnologijom u *Saccharomyces cerevisiae*.

Za kompletnu listu pomoćnih sastojaka, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Rastvor je bistar, bezbojan i voden.

4. KLINIČKE KARAKTERISTIKE

4.1 Terapijske indikacije

Levemir je indiciran za liječenje diabetes mellitusa kod odraslih, adolescenata i djece od 1 godine starosti i više.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Potentnost analoga inzulina, uključujući inzulin detemir, izražena je u jedinicama, a potentnost humanog inzulina izražena je u internacionalnim jedinicama.

1 jedinica inzulina detemir odgovara 1 internacionalnoj jedinici humanog inzulina.

Levemir se može koristiti sam kao bazalni inzulin ili u kombinaciji sa bolus inzulinom. Isto tako se može koristiti u kombinaciji sa oralnim antidijabeticima i/ili sa agonistima GLP-1 receptora.

Kada se Levemir koristi u kombinaciji sa oralnim antidijabeticima ili kao dodatak agonistima GLP-1 receptora, preporučuje se početak liječenja sa preparatom Levemir jedanput dnevno u dozama od 0.1-0.2 jedinice/kg ili od 10 jedinica **kod odraslih pacijenata**. Doza preparata Levemir se treba titrirati na osnovu individualnih potreba pacijenta.

Kada je agonist GLP-1 receptora dodan preparatu Levemir, preporučuje se smanjenje doze preparata Levemir za 20% kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Nakon toga doza bi se trebala individualno prilagoditi.

Za individualna prilagođavanja doze, preporučuju se sljedeća dva vodiča za titraciju **za odrasle**:

Tip 2 dijabetes vodič za titraciju kod odraslih:

| Prosječni SMPG* prije doručka | Prilagođavanje doze preparata Levemir |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| >10.0 mmol/l (180 mg/dL) | +8 jedinica |
| 9.1-10.0 mmol/l (163-180 mg/dl) | +6 jedinica |
| 8.1-9.0 mmol/l (145-162 mg/dl) | +4 jedinice |

| | |
|--|---------------------------|
| 7.1-8.0 mmol/l (127-144 mg/dl) | +2 jedinice |
| 6.1-7.0 mmol/l (109-126 mg/dl) | +2 jedinice |
| 4.1-6.0 mmol/l (73-108 mg/dl) | Nema promjene doze (cilj) |
| Ukoliko je urađena jedna samokontrola glukoze u plazmi | |
| 3.1-4.0 mmol/l (56-72 mg/dl) | -2 jedinice |
| <3.1 mmol/L (<56 mg/dl) | -4 jedinice |

*Samokontrola glukoze u plazmi

Tip 2 dijabetes jednostavni vodič za samo-titraciju kod odraslih:

| | |
|-------------------------------|---------------------------------------|
| Prosječni SMPG* prije doručka | Prilagođavanje doze preparata Levemir |
| >6.1 mmol/l (> 110 mg/dl) | +3 jedinice |
| 4.4-6.1 mmol/l (80-110 mg/dl) | Nema promjene doze (cilj) |
| < 4.4 mmol/l (< 80 mg/dl) | -3 jedinice |

*Samokontrola glukoze u plazmi

Kada se Levemir daje kao dio bazal-bolus inzulinskog režima, Levemir se treba dati jedanput ili dvaput dnevno u zavisnosti od potrebe pacijenta. Dozu preparata Levemir se treba podesiti individualno.

Prilagođavanje doze može biti potrebno ako su pacijenti podvrgnuti povećanoj fizičkoj aktivnosti, promjeni uobičajene ishrane ili tokom popratne bolesti.

Pacijente treba savjetovati da vode računa o znakovima hipoglikemije kada se prilagođava doza kako bi se poboljšala kontrola glukoze.

Specijalne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina starosti)

Levemir se može koristiti kod starijih pacijenata. Kod starijih pacijenata praćenje glukoze treba intenzivirati i doziranje preparata Levemir prilagoditi na individualnoj osnovi.

Oštećenje bubrega i jetre

Oštećenje bubrega ili jetre može smanjiti potrebu pacijenta za inzulinom. Kod pacijenata sa oštećenjem jetre ili bubrega praćenje glukoze treba intenzivirati i doziranje preparata Levemir prilagoditi na individualnoj osnovi.

Pedijatrijska populacija

Levemir se može koristiti kod adolescenata i djece od 1 godine starosti (vidjeti dio 5.1). Kada se bazalni inzulin mijenja inzulinom Levemir, potrebno je razmotriti smanjenje doze bazalnog i bolus inzulina na individualnoj osnovi, kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Kod djece i adolescenata, praćenje glukoze treba intenzivirati i doziranje preparata Levemir prilagoditi na individualnoj osnovi.

Sigurnost i efikasnost lijeka Levemir kod djece ispod 1 godine starosti još uvijek nije utvrđena.

Podaci nisu dostupni.

Prelazak sa drugih inzulina

Prilikom prelaska sa drugih inzulina srednje-dugog ili dugog djelovanja može biti potrebno prilagođavanje doze i vremena primjene (vidjeti dio 4.4.).

Preporučuje se pomno praćenje glukoze u krvi za vrijeme prelaza i u prvim sedmicama nakon prelaza (vidjeti dio 4.4).

Može biti potrebno prilagođavanje kod popratnog antidijabetskog liječenja (doziranje i/ili vrijeme primjene oralnih antidijabetika ili inzulina sa kratkim/brzim djelovanjem koji se daju istovremeno).

Način primjene

Levemir je analog inzulina dugog djelovanja koji se koristi kao bazalni inzulin. Levemir je samo za supkutanu upotrebu. Levemir se ne smije dati intravenozno, jer može dovesti do teške hipoglikemije.

Intramuskularnu primjenu takođe treba izbjegavati. Levemir nije za upotrebu u inzulinskim infuzijskim pumpama.

Levemir se daje subkutano injekcijom u abdominalni zid, bedro, nadlakticu, deltoidnu ili glutealnu regiju. Mjesta injiciranja bi se uvijek trebala mijenjati u okviru iste regije kako bi se smanjio rizik od lipodistrofije i kutane amiloidoze (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Trajanje djelovanja će varirati u skladu sa dozom, mjestom injiciranja, protokom krvi, temperaturom i nivoom fizičke aktivnosti. Injekcija se može dati u bilo koje doba tokom dana, ali u isto vrijeme svaki dan. Da bi optimizirali kontrolu glukoze u krvi za pacijente koji zahtijevaju doziranje dva puta dnevno, večernja doza se može dati uveče ili pred spavanje.

Za detaljnije instrukcije za upotrebu, pogledajte Uputstvo o lijeku.

Levemir FlexPen

Administracija sa penom FlexPen

Levemir FlexPen je napunjeni pen (kodiran bojom) dizajniran za upotrebu sa NovoFine ili NovoTwist jednokratnim iglama dužine do 8 mm. FlexPen isporučuje 1-60 jedinica u podiocima od 1 jedinice. Levemir FlexPen jedino je pogodan za subkutanu primjenu. Ako je potrebna primjena sa špricom, bočica bi se trebala koristiti.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji pomoćni sastojak (vidjeti dio 6.1).

4.4 Specijalna upozorenja i mjere opreza

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Prije putovanja između vremenskih zona, pacijent bi trebao tražiti savjet ljekara, jer to može značiti da pacijent mora uzeti inzulin i obroke u drugo vrijeme.

Hiperglikemija

Neadekvatno doziranje ili prekid tretmana može, naročito kod dijabetesa tip 1, dovesti do hiperglikemije i dijabetične ketoacidoze. Prvi simptomi hiperglikemije obično nastupaju postepeno tokom nekoliko sati ili dana. Oni uključuju žeđ, pojačano izmokravanje, mučninu, povraćanje, pospanost, crvenu suhu kožu, suha usta, gubitak apetita kao i zadah koji miriše na aceton. Kod dijabetesa tip 1, neliječene epizode hiperglikemije na kraju dovode do dijabetične ketoacidoze koja je potencijalno letalna.

Hipoglikemija

Preskakanje obroka ili neplanirana, naporna fizička vježba mogu dovesti do hipoglikemije.

Kod djece bi trebalo voditi brigu o usklađivanju doza inzulina (pogotovo u bazal-bolus režimu) sa ishranom i fizičkim aktivnostima, da bi se minimalizirao rizik od hipoglikemije.

Do hipoglikemije može doći ako je doza inzulina previsoka u odnosu na potrebe za inzulinom. Levemir se ne smije injicirati u slučaju hipoglikemije ili sumnje na hipoglikemiju. Kod pacijenta bi se trebalo razmotriti prilagođavanje doze nakon stabilizacije glukoze u krvi (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

Pacijenti čija je kontrola glukoze u krvi znatno poboljšana, npr. intenziviranom terapijom inzulinom, mogu osjetiti promjenu u svojim uobičajenim simptomima upozorenja na hipoglikemiju, te bi ih u skladu s tim trebalo i savjetovati. Uobičajeni simptomi upozorenja mogu nestati kod pacijenata sa dugogodišnjim dijabetesom.

Popratna bolest, naročito infekcije i grozničava stanja, obično povećavaju potrebe pacijenta za inzulinom. Prateće bolesti bubrega, jetre ili one koje utiču na nadbubrežnu, pituitarnu ili tireoidnu žlijezdu mogu zahtijevati promjenu doze inzulina.

Kada se pacijenti prebacuju između različitih tipova inzulina, rani upozoravajući simptomi hipoglikemije se mogu promijeniti ili postati manje izraženi nego sa prethodnim inzulinom.

Prelazak sa drugih inzulina

Prevođenje pacijenta na drugi tip ili brend inzulina bi trebalo uraditi pod strogim medicinskim nadzorom. Promjene u jačini, brendu (proizvođač), tipu, porijeklu (životinjski inzulin, humani inzulin ili analog humanom inzulinu) i/ili metodi proizvodnje (rekombinantna DNK nasuprot inzulinu iz životinjskog izvora) mogu rezultovati potrebom da se promijeni doza. Pacijentima koji su prebačeni na Levemir sa drugog tipa inzulina može biti potrebna promjena doze u odnosu na onu koju su uzimali sa svojim uobičajenim inzulinima. Ako je potrebno podešavanje, do njega može doći sa prvom dozom ili za vrijeme prvih nekoliko sedmica ili mjeseci.

Reakcije na mjestu injiciranja

Kao i sa bilo kojom inzulinskom terapijom, mogu nastati reakcije na mjestu injiciranja koje uključuju bol, crvenilo, osipe, upale, modrice, oticanje i svrbež. Kontinuirana rotacija mjesta primjene u određenoj regiji može pomoći da se ove reakcije ublaže ili spriječe. Ove reakcije obično nestanu u toku nekoliko dana ili nekoliko sedmica. U rijetkim situacijama, ove reakcije mogu zahtijevati prestanak liječenja sa preparatom Levemir.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Pacijenti se moraju uputiti da kontinuirano mijenjaju mjesta injiciranja kako bi se smanjio rizik od razvijanja lipodistrofije i kutane amiloidoze. Na mjestu injiciranja sa ovakvim reakcijama nakon injekcija inzulina postoji potencijalni rizik od odgođene apsorpcije inzulina i pogoršanja glikemijske kontrole. Prijavljeno je da iznenadna promjena mjesta injiciranja u područje koje nije pogođeno dovodi do hipoglikemije. Preporučuje se praćenje glukoze u krvi nakon promjene mjesta injiciranja iz pogođenog u nepogođeno područje, te može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetičnih lijekova.

Hipoalbuminemija

Za pacijente sa teškom hypoalbuminemijom postoje ograničeni podaci. Kod ovih pacijenata preporučuje se pažljivo praćenje.

Upotreba preparata Levemir sa pioglitazonom

Prijavljeni su slučajevi zatajenja srca kada se pioglitazon koristio u kombinaciji sa inzulinom, posebno kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj zatajenja srca. Ovo treba imati na umu ako se razmatra liječenje kombinacijom pioglitazona i preparata Levemir. U slučaju da se kombinacija koristi, pacijente bi trebalo pratiti zbog znakova i simptoma zatajenja srca, povećanja težine i edema. Liječenje sa pioglitazonom treba prekinuti ako dođe do bilo kakvog pogoršanja srčanih simptoma.

Izbjegavanje slučajnih zamjena lijekova/medikacijske greške

Pacijenti moraju biti upućeni da uvijek provjere naljepnicu na inzulinu prije svakog injiciranja, kako bi izbjegli slučajne zamjene inzulina Levemir sa drugim inzulinskim proizvodima.

4.5 Interakcija sa drugim medicinskim proizvodima i ostali oblici interakcije

Poznato je da je nekoliko medicinskih proizvoda u interakciji sa metabolizmom glukoze.

Sljedeće supstance mogu smanjiti potrebe pacijenta za inzulinom:

Oralni antidijabetici, agonisti GLP-1 receptora, inhibitori monoamino oksidaze (MAOI), betablokatori, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), salicilati, anabolični steroidi i sulfonamidi.

Sljedeće supstance mogu povećati potrebe pacijenta za inzulinom:

Oralni kontraceptivi, tiazidi, glukokortikoidi, hormoni štitne žlijezde, simpatomimetici, hormon rasta i danazol.

Betablokatori mogu maskirati simptome hipoglikemije.

Oktreotid/lanreotid mogu i povećati i smanjiti potrebu za inzulinom.

Alkohol može pojačati ili smanjiti hipoglikemijsko dejstvo inzulina.

4.6 Plodnost, trudnoća i laktacija

Trudnoća

Upotreba lijeka Levemir kod trudnica sa dijabetesom ispitana je u kliničkoj studiji i u prospektivnoj neintervencijskoj studiji sigurnosti nakon izdavanja odobrenja (vidjeti dio 5.1). Postmarketinški podaci o trudnicama koje koriste Levemir sa više od 4.500 ishoda trudnoće ne ukazuju na povećan rizik od malformativne ili fetoneonatalne toksičnosti. Liječenje sa preparatom Levemir se može razmotriti, ako je klinički neophodno.

Generalno se preporučuje pojačano praćenje kontrole glukoze u krvi i praćenje trudnica sa dijabetesom u toku trudnoće i kada su u fazi planiranja trudnoće. Potrebe za inzulinom obično padaju u prvom trimestru, a zatim se povećavaju u drugom i trećem trimestru. Nakon poroda, potrebe za inzulinom se brzo vraćaju na vrijednosti od prije trudnoće.

Dojenje

Nepoznato je da li se inzulin detemir izlučuje u ljudskom mlijeku. Ne očekuje se metabolički efekat progutanog inzulina detemir na novorođenče koje doji/dojenče, jer se inzulin detemir kao peptid vari u amino kiseline u ljudskom gastrointestinalnom traktu.

Moguće je da je za dojenje potrebno prilagođavanje doze inzulina i ishrane.

Plodnost

Studije na životinjama ne ukazuju na štetan efekat kada je u pitanju plodnost.

4.7 Djelovanje na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama

Sposobnost pacijenta da se koncentriše i reaguje može biti oslabljena kao rezultat hipoglikemije. Ovo može predstavljati rizik u situacijama u kojima su te sposobnosti od naročitog značaja (npr. vožnja automobila ili rukovanje mašinom).

Pacijente treba savjetovati da preduzmu mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju dok voze. Ovo je naročito važno kod onih koji su manje ili uopšte nisu svjesni upozoravajućih znakova hipoglikemije ili imaju česte epizode hipoglikemije. Preporučljivost vožnje bi trebalo razmotriti u takvim okolnostima.

4.8. Neželjeni efekti

Sažetak profila sigurnosti

Neželjene reakcije primjećene kod pacijenata koji koriste Levemir uglavnom nastaju usljed farmakološkog djelovanja inzulina. Ukupni postotak tretiranih pacijenata kod kojih se očekuje da mogu imati neželjene reakcije je procijenjen na 12%.

Najčešće prijavljena neželjena reakcija tokom liječenja je hipoglikemija, vidjeti dio 4.8, Opis odabranih neželjenih reakcija.

Iz kliničkih istraživanja poznato je da do teške hipoglikemije, koja se definiše kao potreba za intervencijom treće osobe, dolazi kod otprilike 6% pacijenata koji su liječeni sa preparatom Levemir.

Reakcije na mjestu primjene su viđene češće tokom liječenja sa preparatom Levemir, nego kod liječenja sa humanim inzulinom. Ove reakcije uključuju bol, crvenilo, osip, upalu, modrice, oticanje i svrbež na mjestu injiciranja. Većina reakcija na mjestu primjene su minorne i prolazne prirode, tj. obično nestanu tokom kontinuirane primjene u toku nekoliko dana ili sedmica.

Na početku liječenja inzulinom, mogu nastati refraktorne anomalije i edemi; ove reakcije su obično prolazne prirode. Brzo poboljšanje kontrole glukoze u krvi može biti povezano sa akutnom bolnom neuropatijom koja je obično reverzibilna. Intenzifikacija inzulinske terapije sa naglim poboljšanjem

glikemijske kontrole može biti povezana sa privremenim pogoršanjem dijabetičke retinopatije, dok dugoročno poboljšanje glikemijske kontrole smanjuje rizik od progresije dijabetične retinopatije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije koje su niže navedene su bazirane na podacima iz kliničkih studija, te su klasificirane prema MedDRA učestalosti i prema klasi sistema organa. Kategorije učestalosti su definisane u skladu sa sljedećom konvencijom: Veoma česti ($\geq 1/10$); česti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje česti ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma rijetki ($< 1/10000$); nepoznati (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

| | |
|--|---|
| Poremećaji imunog sistema | Manje česti - Alergijske reakcije, potencijalne alergijske reakcije, urtikarija, osip i erupcije* |
| | Veoma rijetki - Anafilaktičke reakcije* |
| Poremećaji metabolizma i ishrane | Veoma česti - Hipoglikemija* |
| Poremećaji nervnog sistema | Rijetki - Periferna neuropatija (bolna neuropatija) |
| Poremećaji čula vida | Manje česti - Refraktorni poremećaji |
| | Manje česti - Dijabetična retinopatija |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Manje česti - Lipodistrofija* |
| | Nepoznato - Kutana amiloidoza*† |
| Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene | Česti - Reakcije na mjestu primjene |
| | Manje česti - Edem |

* vidjeti dio 4.8, Opis odabranih neželjenih reakcija

† ADR iz postmarketinških izvora

Opis odabranih neželjenih reakcija

Alergijske reakcije, potencijalne alergijske reakcije, urtikarija, osip i erupcije

Alergijske reakcije, potencijalne alergijske reakcije, urtikarija, osip i erupcije su manje česte kada se Levemir koristi u bazal-bolus režimu. Međutim, kada se koristi u kombinaciji sa oralnim antidijabeticima, tri kliničke studije su pokazale čestu frekvencu (uočeno je 2.2% alergijskih reakcija i potencijalnih alergijskih reakcija).

Anafilaktičke reakcije

Pojavljivanje generaliziranih reakcija preosjetljivosti (uključujući generalizirani osip kože, svrbež, znojenje, gastrointestinalne smetnje, angioneurotični edem, poteškoće u disanju, palpitacija i pad krvnog pritiska) je veoma rijetko, ali potencijalno može biti opasno po život.

Hipoglikemija

Najčešće prijavljena neželjena reakcija je hipoglikemija. Može nastati ako je doza inzulina previsoka u odnosu na potrebe za insulinom. Teška hipoglikemija može dovesti do nesvijesti i/ili konvulzija i može rezultirati privremenim ili stalnim oštećenjem funkcija mozga ili čak smrću. Simptomi hipoglikemije obično nastaju naglo. Simptomi mogu uključivati hladna znojenja, hladnu blijedu kožu, slabost, nervozu ili drhtanje, anksioznost, neuobičajen umor ili slabost, zbunjenost, poteškoće sa koncentracijom, nesvjesticu, prekomjernu glad, promjene vida, glavobolju, mučninu i palpitacije.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Lipodistrofija (uključujući lipohipertrofiju, lipoatrofiju) i kutana amiloidoza mogu nastati na mjestu injiciranja i odgoditi lokalnu apsorpciju inzulina. Stalno rotiranje mjesta injiciranja u okviru date zone injiciranja može pomoći da se smanji rizik od razvoja ovih reakcija (vidi dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Na osnovu postmarketinških izvora i kliničkih studija, učestalost, tip i težina uočenih neželjenih reakcija kod pedijatrijske populacije ne pokazuje bilo kakve razlike u odnosu na šire iskustvo kod opšte dijabetične populacije.

Druge specijalne populacije

Na osnovu postmarketinških izvora i kliničkih studija, učestalost, tip i težina neželjenih reakcija uočenih kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa oštećenjem bubrega ili jetre ne pokazuje bilo kakve razlike u odnosu na šire iskustvo kod opšte populacije.

Prijavljivanje sumnji na neželjeno dejstvo lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Za inzulin se ne može definisati specifično predoziranje, međutim, hipoglikemija se može razviti kroz nekoliko uzastopnih faza ako se primjenjuju previsoke doze u odnosu na potrebe pacijenta:

- Blage hipoglikemijske epizode se mogu tretirati oralnom primjenom glukoze ili šećernih proizvoda. Stoga se preporučuje da pacijent sa dijabetesom uvijek sa sobom nosi nekakav proizvod koji sadrži šećer.
- Ozbiljne hipoglikemijske epizode, gdje je pacijent izgubio svijest, mogu se tretirati glukagonom (0.5 do 1 mg) koji obučena osoba daje intramuskularno ili subkutano, ili glukozom koju intravenozno daje zdravstveni radnik. Glukoza mora biti data intravenozno ako pacijent ne odgovori na glukagon u roku od 10 do 15 min. Nakon što povрати svijest, pacijentu se preporučuje oralna primjena ugljikohidrata kako bi se spriječio relaps.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamska svojstva

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi koji se koriste za dijabetes. Inzulini i analozi za injiciranje, sa dugim djelovanjem.

ATC kod: A10AE05.

Levemir je biološki lijek.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamski efekti

Levemir je solubilni, dugodjelujući analog inzulina sa prolongiranim trajanjem djelovanja koji se koristi kao bazalni inzulin.

Efekat preparata Levemir da smanjuje nivo šećera u krvi nastaje uslijed olakšanog preuzimanja glukoze nakon vezivanja inzulina na receptore na mišićima i masnim ćelijama i simultane inhibicije otpuštanja glukoze iz jetre.

Vremenski profil djelovanja preparata Levemir je statistički značajno manje varijabilan, te stoga predvidljiviji od profila djelovanja NPH (Neutral Protamine Hagedorn) inzulina, kao što se vidi iz Tabele

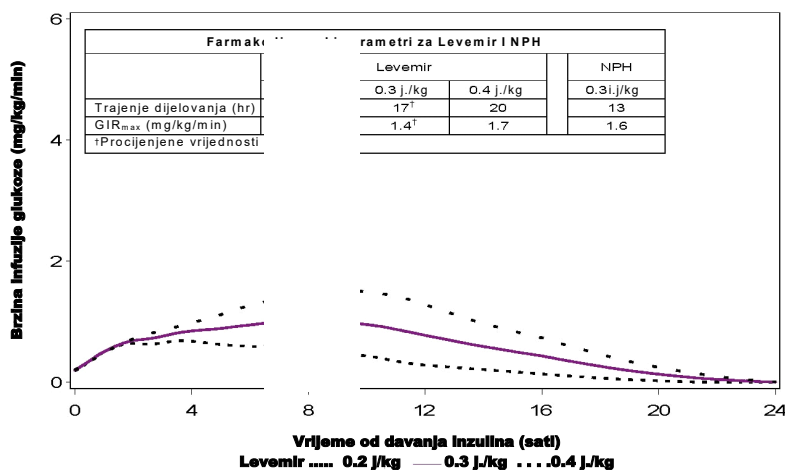
1, koja prikazuje intraindividualne Koeficijente varijacije (CV) kod pacijenata za ukupno i maksimalno farmakodinamsko dejstvo.

Tabela 1. Intraindividualna varijabilnost vremenskog profila djelovanja preparata Levemir i NPH inzulina

| Farmakodinamsko ishodište | Levemir CV (%) | NPH inzulina CV (%) |
|-----------------------------|----------------|---------------------|
| AUC _{GIR, 0-24h} * | 27 | 68 |
| GIR _{max} ** | 23 | 46 |

* Površina ispod krive ** Brzina infuzije glukoze p-vrijednost <0.001 za sva poređenja sa preparatom Levemir

Prolongirano djelovanje preparata Levemir je posljedica snažnog međusobnog povezivanja molekula inzulina detemir na mjestu injekcije i vezivanja na albumin preko bočnog lanca masne kiseline. Inzulina detemir se distribuira sporije na periferna ciljna tkiva u poređenju sa NPH inzulinom. Ovi kombinovani mehanizmi produženog djelovanja omogućavaju ponovljiviju apsorpciju i profil djelovanja inzulina detemir u poređenju sa NPH inzulinom.



Slika 1. Profil djelovanja preparata Levemir kod pacijenata sa dijabetesom tip 1

Trajanje djelovanja je do 24 sata u zavisnosti od doze, što daje mogućnost za primjenu jednom ili dvaput dnevno. Ako se daje dvaput dnevno, stanje dinamičke ravnoteže će nastupiti nakon primjene 2-3 doze. Za doze u intervalu od 0.2 - 0.4 jedinica/kg (j./kg), Levemir ispoljava više od 50% od svog maksimalnog efekta, od 3-4 sata i do otprilike 14 sati nakon davanja doze.

Nakon subkutanog apliciranja primijećeno je da je farmakodinamski odgovor proporcionalan dozi (najveći efekat, trajanje djelovanja, ukupan efekat).

Kod dugotrajnih kliničkih studija pokazala se niža dnevna varijabilnost kod FPG-a prilikom liječenja sa preparatom Levemir u poređenju sa NPH.

Studije kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 tretiranih sa bazalnim inzulinom u kombinaciji sa oralnim antidijabeticima su pokazale da je glikemijska kontrola (HbA_{1c}) sa preparatom Levemir upoređljiva sa NPH inzulinom i inzulinom glargin, te je povezana sa manjim porastom težine, vidjeti Tabelu 2 niže u tekstu. U studiji poređenja sa inzulinom glargin, bilo je dozvoljeno da se preparat Levemir daje jedanput ili dvaput dnevno, dok je inzulina glargin bilo dozvoljeno davati jedanput dnevno, 55% pacijenata tretiranih preparatom Levemir je završilo studiju koja je trajala 52 sedmice na režimu davanja dva puta dnevno.

Tabela 2 Promjena tjelesne težine nakon liječenja inzulinom

| Vrijeme trajanja studije | Levemir jedanput dnevno | Levemir dvaput dnevno | NPH inzulin | Inzulin glargin |
|--------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------|-----------------|
| 20 sedmica | +0.7 kg | | +1.6 kg | |
| 26 sedmica | | +1.2 kg | +2.8 kg | |
| 52 sedmice | +2.3 kg | +3.7 kg | | +4.0 kg |

Rezultati studija koje su ispitivale kombinovanu terapiju oralnih antidijabetika sa preparatom Levemir, pokazuju 61-65% manji rizik od blagih noćnih hipoglikemija u poređenju sa NPH inzulinom.

Urađena je open-label randomizirana klinička studija kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 koji nisu postigli cilj sa oralnim antidijabeticima. Studija je počela sa run-in periodom od 12 sedmica sa kombinacijom liraglutid+metformin, gdje je 61% dostiglo HbA_{1c} <7%. 39% pacijenata koji nisu dostigli cilj su randomizirani za tretman sa preparatom Levemir jednom dnevno kao dodatak, ili su nastavili sa kombinacijom liraglutid+metformin u periodu do 52 sedmice. Dodatak preparata Levemir je nakon 52 sedmice omogućio dalje smanjenje HbA_{1c} sa 7.6% na 7,1%. Epizoda teških hipoglikemija nije bilo. Teška hipoglikemijska epizoda se definiše kao epizoda gdje osoba nije u mogućnosti da sama sebi da terapiju i ako je potreban glukagon ili i.v glukoza. Vidjeti tabelu 3.

Tabela 3. Podaci iz kliničke studije - Levemir kao dodatak liraglutidu+metforminu

| | Sedmica studije | Randomizirani Levemir+ liraglutid+ metformin n=160 | Randomizirani liraglutid+ metformin n=149 | P-vrijednost |
|--|-----------------|--|---|--------------|
| Srednja promjena HbA _{1c} od polazne tačke (%) | 0-26 sedmica | -0.51 | 0.02 | <0.0001 |
| | 0-52 sedmice | -0.50 | 0.01 | <0.0001 |
| Omjer pacijenata koji su dostigli ciljni HbA _{1c} <7% | 0-26 sedmica | 43.1 | 16.8 | <0.0001 |
| | 0-52 sedmice | 51.9 | 21.5 | <0.0001 |
| Promjena u tjelesnoj težini od polazne tačke (kg) | 0-26 sedmica | -0.16 | -0.95 | 0.0283 |
| | 0-52 sedmice | -0.05 | -1.02 | 0.0416 |
| Blage hipoglikemijske epizode (po pacijent godini) | 0-26 sedmica | 0.286 | 0.029 | 0.0037 |
| | 0-52 sedmice | 0.228 | 0.034 | 0.0011 |

Urađena je dvostruko slijepa, randomizirana klinička studija koja je trajala 26 sedmica, kako bi ispitala efikasnost i sigurnost dodavanja liraglutida (1.8 mg) vs. placebo kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 koji su neadekvatno kontrolisani sa bazalnim inzulinom sa ili bez metformina. Doza inzulina je smanjena za 20% kod pacijenata sa početnom vrijednošću HbA_{1c} ≤ 8.0% s ciljem smanjenja rizika od hipoglikemije. Nakon toga, pacijentima je bilo dozvoljeno da titriraju svoju dozu inzulina do doze koja nije veća od doze prije randomizacije. Levemir je bio bazalni inzulin kod 33% (n=147) pacijenata (97.3% je koristilo metformin). Kod ovih pacijenata, dodavanje liraglutida dovelo je do većeg smanjenja HbA_{1c} u odnosu na dodavanje placeba (do 6.93% vs. do 8.24%), do većeg smanjenja plazmatske glukoze natašte (do 7.20 mmol/l vs do 8.13 mmol/l), i do većeg smanjenja tjelesne težine (-3.47 kg vs. -0.43 kg). Početne vrijednosti za ove parametre bile su slične u obje grupe. Uočeni nivoi blagih hipoglikemijskih epizoda su bili slični, a u grupama nije bilo teških hipoglikemijskih epizoda.

U dugoročnim studijama, glukoza u plazmi mjerena natašte kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 je poboljšana sa preparatom Levemir u poređenju sa NPH inzulinom kada je bio davan u okviru bazal-bolus terapije. Glikemijska kontrola (HbA_{1c}) sa preparatom Levemir bila je uporediva sa NPH inzulinom sa manjim rizikom od noćne hipoglikemije i bez pojave posljedičnog povećanja tjelesne težine.

U kliničkim studijama gdje je korištena bazal-bolus terapija, sveukupni nivo pojave hipoglikemije je bio sličan sa preparatom Levemir i NPH inzulinom. Analize noćne hipoglikemije kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 pokazale su značajno niži rizik od epizoda blage noćne hipoglikemije (mogućnost samoliječenja i potvrda vrijednosti glukoze u kapilarnoj krvi koja je niža od 2.8 mmol/l ili 3.1 mmol/l, ako je izražena kao glukoza u plazmi) nego kod upotrebe NPH inzulina, pri čemu kod dijabetesa tip 2 nije primijećena nikakva razlika.

Pojava antitijela je primijećena kod upotrebe preparata Levemir. Međutim, ovo nema nikakav uticaj na kontrolu glikemije.

Trudnoća

U prospektivnoj neintervencijskoj studiji o sigurnosti nakon dobivanja dozvole za stavljanje lijeka u promet, praćeni su ishodi trudnoće kod trudnica sa dijabetesom tipa 1 ili tipa 2 izloženih lijeku Levemir (n = 727, 680 živorođene novorođenčadi) ili drugim bazalnim inzulinima (n = 730, 668 živorođene novorođenčadi).

Nije primijećena statistički značajna razlika između lijeka Levemir i drugih bazalnih inzulina za komponente ishoda malformacije (inducirani pobačaj uslijed velikih urođenih malformacija, velikih urođenih malformacija ili manjih urođenih malformacija). Rezultati studije pokazali su da Levemir nije povezan sa povećanim rizikom od neželjenih ishoda trudnoće u poređenju s drugim bazalnim inzulinima kod žena sa već postojećim dijabetesom.

Levemir je ispitan u open-label randomiziranoj kontroliranoj kliničkoj studiji kod trudnica sa dijabetesom tip 1 (n=310) koje su tretirane bazal-bolus režimom preparatom Levemir (n=152) ili NPH inzulinom (n=158) kao bazalnim inzulinom, oba u kombinaciji sa preparatom NovoRapid. Levemir nije bio inferioran u odnosu na NPH inzulin što pokazuje izmjereni HbA_{1c} u gestacijskoj sedmici (GW) 36, a isto tako je tokom trudnoće bilo slično smanjenje prosječnog HbA_{1c}.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i sigurnost preparata Levemir je ispitivana u trajanju do 12 mjeseci u tri randomizirane kontrolirane kliničke studije kod adolescenata i djece (ukupno n=1045); studije su uključile ukupno 167 djece uzrasta 1-5 godina. Studije su demonstrirale da je glikemijska kontrola (HbA_{1c}) sa preparatom Levemir uporediva sa NPH inzulinom i degludek inzulinom kada se daju kao dio bazal-bolus terapije, koristeći granicu neinferiornosti od 0.4%. U studiji u kojoj se poredi Levemir sa degludek inzulinom, stopa hiperglikemijskih epizoda sa ketozom je bio daleko veći za Levemir 1.09, u odnosu na degludek inzulin 0.68 epizoda po pacijent-godini izlaganja. Manji porast težine (SD rezultat, težina korigovana za spol i godine) je primijećen sa preparatom Levemir u odnosu na NPH inzulin.

Studija koja je uključivala djecu iznad 2 godine starosti je produžena na dodatnih 12 mjeseci (ukupni podaci u trajanju od 24 mjeseca) kako bi se ocijenilo stvaranje antitijela nakon dugoročnog tretmana sa preparatom Levemir. Nakon povećanja prisutnosti inzulinskih antitijela tokom prve godine, inzulinska antitijela su se smanjila tokom druge godine na nivo koji je bio neznatno veći nego prije početka studije. Rezultati ukazuju da razvoj antitijela nije imao negativan efekat na kontrolu glikemije i dozu preparata Levemir.

Efikasnost i podaci o sigurnosti za adolescentne pacijente sa tipom 2 diabetes mellitusa su ekstrapolirani iz podataka za djecu, adolescente i odrasle pacijente sa tipom 1 diabetes mellitusa i odrasle pacijente sa tipom 2 diabetes mellitusa. Rezultati podržavaju upotrebu lijeka Levemir kod adolescentnih pacijenata sa tipom 2 diabetes mellitusa.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Maksimalna koncentracija u serumu se postiže između 6 i 8 sati nakon davanja.

Kada se daje dvaput dnevno, koncentracija u serumu stanje dinamičke ravnoteže dostiže nakon davanja 2-3 doze.

Intraindividualna varijabilnost u apsorpciji je niža kod preparata Levemir nego kod drugih preparata bazalnog inzulina.

Apsolutna bioraspoloživost inzulina detemir kada se daje subkutano je oko 60%.

Distribucija

Vidljiv volumen distribucije preparata Levemir (oko 0.1 l/kg) je pokazatelj da veliki dio inzulina detemir cirkuliše u krvi.

Rezultati *in vitro* i *in vivo* studija vezivanja proteina ukazuju da ne postoji klinički relevantna interakcija između inzulina detemir i masnih kiselina ili drugih medicinskih proizvoda koji se vežu na proteine.

Metabolizam

Razgradnja inzulina detemir je slična onoj kod humanog inzulina; svi formirani metaboliti su neaktivni.

Eliminacija

Terminalni poluživot nakon subkutane primjene je određen stopom apsorpcije iz subkutanog tkiva. Terminalni poluživot je između 5 i 7 sati, u zavisnosti od doze.

Linearnost

Nakon subkutane primjene u terapijskim dozama, primjećuje se dozna proporcionalnost u serumskim koncentracijama (maksimalna koncentracija, obim apsorpcije).

Nisu uočene farmakodinamske i farmakokinetičke interakcije između liraglutida i preparata Levemir prilikom primjene jedne doze preparata Levemir od 0.5 jedinica/kg sa 1.8 mg liraglutida u stanju dinamičke ravnoteže kod pacijenata sa dijabetesom tip 2.

Specijalne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina starosti)

Nije bilo klinički relevantne razlike u farmakokinetici preparata Levemir između starijih i mladih pacijenata.

Oštećenje bubrega i jetre

Nije bilo klinički relevantne razlike u farmakokinetici preparata Levemir među pacijentima sa renalnim ili hepatičkim oštećenjem i zdravih subjekata. Budući da farmakokinetika preparata Levemir kod ovih populacija nije detaljno proučavana, preporučuje se da se kod ovih grupa pažljivo prati glukoza u plazmi.

Spol

Ne postoje klinički relevantne razlike između spolova u farmakokinetici preparata Levemir.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetičke osobine preparata Levemir su ispitane kod male djece (1-5 godina), djece (6-12 godina) i adolescenata (13-17 godina), te upoređene sa odraslima koji boluju od dijabetesa tip 1. Nije bilo klinički relevantnih razlika u farmakokinetičkim osobinama između male djece, djece, adolescenata i odraslih.

5.3. Pretklinički sigurnosni podaci

Pretklinički podaci ne pokazuju posebnu opasnost za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti i toksičnosti za reprodukciju i razvoj.

Podaci o receptorskom afinitetu i *in vitro* testovi za mitogenost nisu dali nikakve dokaze o povećanom mitogenskom potencijalu u poređenju sa humanim inzulinom.

6. FARMACEUTSKE KARAKTERISTIKE

6.1 Lista pomoćnih sastojaka

Glicerol
Fenol
Metakrezol
Cink acetat
Dinatrijum fosfat dihidrat
Natrijum hlorid
Hidrohlorna kiselina (za podešavanje pH)
Natrijum hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Supstance koje se dodaju preparatu Levemir mogu uzrokovati degradaciju inzulina detemir, npr. ako medicinski proizvod sadrži tiole ili sulfite. Levemir se ne bi trebalo dodavati infuzionim tečnostima. Ovaj medicinski proizvod se ne smije miješati sa drugim medicinskim proizvodima.

6.3. Rok upotrebe

Prije otvaranja: 30 mjeseci.

Tokom upotrebe ili kada se nosi kao rezervni: Proizvod se može čuvati najviše 6 sedmica.

6.4. Posebne mjere opreza za čuvanje

Za uslove čuvanja ovog lijeka, vidjeti dio 6.3.

Prije otvaranja: Čuvati u frižideru (2°C- 8°C). Držati dalje od dijela za hlađenje. Ne zamrzavati.

Levemir FlexPen

Tokom upotrebe ili kada se nosi kao rezervni: Čuvati ispod 30°C. Može se čuvati u frižideru (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Poklopac pena držati na penu kako bi se zaštitio od svjetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Levemir FlexPen

Rastvor od 3 ml u ulošku (staklo tipa 1) sa klipom (brombutil) i gumenim zatvaračem (brombutil/polizopren) koji se nalazi u napunjenom višedoznom penu za jednokratnu upotrebu koji je napravljen od polipropilena.

Veličina pakovanja je 5 (bez igala) napunjenih penova.

6.6 Posebne mjere opreza za odlaganje i rukovanje

Ne koristite ovaj lijek ako primijetite da rastvor nije bistar, bezbojan i voden.

Levemir koji je bio zamrznut ne smije se koristiti.

Pacijentu treba reći da odbaci iglu nakon svake injekcije.

Bilo koji neiskorišteni dio lijeka ili otpadnog materijala se treba odložiti u skladu sa lokalnim zahtjevima.

Igle, ulošci i napunjeni penovi se ne smiju dijeliti.

Uložak se ne smije ponovo puniti.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1, DK-2880 Bagsvaerd, Danska

Proizvođač gotovog lijeka

Ako su drugi i treći karakter S6, P5, K7, R7, VG ILI ZF proizvođač je Novo Nordisk A/S, Novo Alle 1, DK-2880 Bagsvaerd, Danska

Ako su drugi i treći karakter H7, ILI T6, proizvođač je Novo Nordisk Production SAS, 45 Avenue d'Orleans, F-28000 Chartres, Francuska

Nosilac odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Novo Nordisk Pharma d.o.o

Trg solidarnosti 2, 71 000 Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJENJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-10863/20 od 01.07.2021.

9. DATUM REVIDIRANJA TEKSTA