

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levemir Penfill 100 unități/ml soluție injectabilă în cartuș.

Levemir FlexPen 100 unități/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut.

Levemir InnoLet 100 unități/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut.

Levemir FlexTouch 100 unități/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Levemir Penfill

1 ml soluție conține insulină detemir\* 100 unități (echivalent la 14,2 mg). 1 cartuș conține 3 ml echivalent cu 300 unități.

### Levemir FlexPen/Levemir InnoLet/Levemir FlexTouch

1 ml soluție conține insulină detemir\* 100 unități (echivalent la 14,2 mg). 1 stilou injector preumplut conține 3 ml echivalent cu 300 unități.

\*Insulina detemir este produsă pe *Saccharomyces cerevisiae* prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluția este limpede, incoloră și apoasă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Levemir este indicat pentru tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Potența analogilor de insulină, incluzând insulina detemir, este exprimată în unități, în timp ce potența insulinei umane este exprimată în unități internaționale. O unitate de insulină detemir corespunde la o unitate internațională de insulină umană.

Levemir poate fi utilizat în monoterapie ca insulină bazală sau în combinație cu o insulină bolus. De asemenea, poate fi utilizat în combinație cu medicamente antidiabetice orale și/sau agoniști de receptor GLP-1.

În situațiile în care Levemir este administrat în combinație cu medicamente antidiabetice orale sau este adăugat la agoniști de receptor GLP-1, se recomandă ca Levemir să fie administrat o dată pe zi, inițial într-o doză de 0,1 - 0,2 unități/kg sau de 10 unități **la pacienți adulți**. Doza de Levemir trebuie ajustată în concordanță cu necesitățile pacientului.

În situațiile în care agonistul de receptor GLP-1 este adăugat la Levemir, se recomandă reducerea dozei de Levemir cu 20% pentru a minimiza riscul de hipoglicemie. Ulterior dozele se vor ajusta individual.

Pentru ajustarea individuală a dozelor se recomandă următoarele două scheme de titrare a dozelor **pentru adulți**.

### Ghid de ajustare a dozelor pentru adulți cu diabet tip 2:

Valorile medii GPAD* în condiții de repaus alimentar	Ajustarea dozei de Levemir
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8 unități
9,1-10,0 mmol/l (163–180 mg/dl)	+ 6 unități
8,1-9,0 mmol/l (145–162 mg/dl)	+ 4 unități
7,1-8,0 mmol/l (127–144 mg/dl)	+ 2 unități
6,1-7,0 mmol/l (109–126 mg/dl)	+ 2 unități
4,1-6,0 mmol/l (73–108 mg/dl)	Fără modificarea dozei (la țintă)
În cazul unei singure măsurători a GPAD	
3,1-4,0 mmol/l (56–72 mg/dl)	- 2 unități
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	- 4 unități

\*Glucoza plasmatică auto-determinată

### Ghid de auto-ajustare pentru adulți cu diabet tip 2:

Valorile medii GPAD* în condiții de repaus alimentar	Ajustarea dozei de Levemir
> 6,1 mmol/l (> 110 mg/dl)	+ 3 unități
4,4–6,1 mmol/l (80–110 mg/dl)	Fără modificarea dozei (la țintă)
< 4,4 mmol/l (< 80 mg/dl)	- 3 unități

\* Glucoza plasmatică auto-determinată

Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bazal-bolus, Levemir trebuie administrat o dată sau de două ori pe zi, în concordanță cu necesitățile pacientului. Doza de Levemir trebuie ajustată individual.

Ajustarea dozei poate fi necesară dacă pacienții depun efort fizic intens, își modifică dieta sau în timpul bolilor asociate.

La ajustarea dozei în scopul îmbunătățirii controlului glicemiei, pacienții sunt sfătuiți să fie atenți la semnele de hipoglicemie.

### Grupuri speciale de pacienți

#### *Pacienți vârstnici (cu vârsta $\geq$ 65 de ani)*

Levemir poate fi administrat la pacienți vârstnici. La pacienții vârstnici, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și dozele de Levemir ajustate în funcție de necesitățile individuale.

#### *Insuficiență renală și hepatică*

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și dozele de Levemir ajustate în funcție de necesitățile individuale.

#### *Copii și adolescenți*

Levemir poate fi folosit la adolescenți și copii cu vârsta de la 1 an (vezi pct. 5.1). La schimbarea de la insulină bazală la Levemir, scăderea dozei de insulină bazală și bolus trebuie ajustată în funcție de necesitățile individuale pentru a minimiza riscul de hipoglicemie (vezi pct.4.4).

La copii și adolescenți, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și dozele de Levemir ajustate în funcție de necesitățile individuale.

Siguranța și eficacitatea Levemir la copii cu vârsta sub 1 an nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.

### **Trecerea de la alte medicamente care conțin insulină**

În cazul în care se face trecerea de la alte medicamente care conțin insulină cu acțiune intermediară sau prelungită, poate fi necesară ajustarea dozei și a momentului administrării (vezi pct. 4.4).

Monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul transferului și în timpul primelor săptămâni după aceasta (vezi pct. 4.4).

Poate fi necesară ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza și/sau momentul administrării antidiabeticelor orale sau a insulinelor cu acțiune scurtă/rapidă asociate).

### **Mod de administrare**

Levemir este un analog de insulină cu acțiune prelungită, utilizat ca insulină bazală. Levemir se administrează doar subcutanat. Levemir nu trebuie administrat intravenos, deoarece poate determina hipoglicemie severă. Administrarea intramusculară trebuie de asemenea, evitată. Levemir nu trebuie utilizat în pompele de perfuzare a insulinei.

Levemir se administrează subcutanat prin injecție în peretele abdominal, coapsă, partea superioară a brațului, regiunea deltoidiană sau regiunea gluteală. Locurile de injecție trebuie schimbate de fiecare dată în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a reduce riscul de lipodistrofie și amiloidoză cutanată (vezi pct. 4.4 și 4.8). Durata de acțiune variază în funcție de doză, locul de injecție, fluxul sanguin, temperatură și nivelul activității fizice. Injecția poate fi administrată oricând în timpul zilei, dar la aceeași oră în fiecare zi. La pacienții care necesită două administrări pe zi pentru optimizarea controlului glicemic, doza de seară poate fi administrată seara sau la culcare.

Pentru instrucțiuni detaliate privind utilizarea, consultați prospectul.

#### Levemir Penfill

##### *Administrarea cu un dispozitiv de eliberare a insulinei*

Levemir Penfill este recomandat pentru a fi utilizat cu dispozitivele Novo Nordisk de administrare a insulinei și cu acele NovoFine sau NovoTwist. Levemir Penfill este indicat doar pentru injecție subcutanată cu stilou injector (pen) reutilizabil. Dacă este necesară administrarea printr-o seringă, trebuie utilizat un flacon.

#### Levemir FlexPen

##### *Administrare cu FlexPen*

Levemir FlexPen este un stilou injector preumplut (cu cod de culoare) recomandat pentru a fi utilizat cu acele de unică folosință NovoFine sau NovoTwist, cu lungime de până la 8 mm. FlexPen eliberează între 1 și 60 de unități, în trepte de câte 1 unitate. Levemir FlexPen este indicat doar pentru injecție subcutanată. Dacă este necesară administrarea printr-o seringă, trebuie utilizat un flacon.

#### Levemir InnoLet

##### *Administrarea cu InnoLet*

Levemir InnoLet este un stilou injector preumplut recomandat pentru a fi utilizat cu acele de unică folosință NovoFine sau NovoTwist, cu lungime de până la 8 mm. InnoLet eliberează între 1 și 50 de unități, în trepte de câte 1 unitate. Levemir InnoLet este indicat doar pentru injecție subcutanată. Dacă este necesară administrarea printr-o seringă, trebuie utilizat un flacon.

#### Levemir FlexTouch

##### *Administrarea cu FlexTouch*

Levemir FlexTouch este un stilou injector preumplut (cu cod de culoare) recomandat pentru a fi utilizat cu acele de unică folosință NovoFine sau NovoTwist, cu lungime de până la 8 mm. FlexTouch eliberează între 1 și 80 de unități, în trepte de câte 1 unitate. Levemir FlexTouch este indicat doar pentru injectare subcutanată. Dacă este necesară administrarea printr-o seringă, trebuie utilizat un flacon.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Înainte călătoriilor în zone cu fus orar diferit, pacientul trebuie să ceară sfatul medicului deoarece aceasta poate însemna faptul că pacientul va trebui să își administreze insulina și să consume alimente la ore diferite.

#### **Hiperglicemie**

Folosirea unor doze inadecvate sau întreruperea tratamentului, în special în cazul diabetului zaharat de tip 1, poate duce la hiperglicemie și cetoacidoză diabetică. De obicei, primele simptome de hiperglicemie apar treptat pe parcursul câtorva ore sau zile. Ele includ sete, poliurie, greață, vărsături, somnolență, tegumente uscate și eritematoase, xerostomie, pierderea apetitului, precum și respirație cu miros de acetonă. În diabetul zaharat de tip 1, evenimente hiperglicemice netratate duc în cele din urmă la cetoacidoză diabetică, potențial letală.

#### **Hipoglicemie**

Omiterea unei mese sau efectuarea unui efort fizic intens neplanificat poate să ducă la hipoglicemie. La copii se recomandă precauție la ajustarea dozelor de insulină (în special în cazul tratamentelor bazal-bolus) în funcție de mese și de activitățile fizice pentru a minimiza riscul de hipoglicemie.

Dacă doza de insulină este prea mare față de necesar poate să apară hipoglicemia. În caz de hipoglicemie sau dacă hipoglicemia este suspectată, Levemir nu trebuie să fie injectat. După stabilizarea glicemiei pacientului, se va lua în considerare ajustarea dozei (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Pacienții, la care controlul glicemiei este net îmbunătățit, de exemplu prin tratament intensiv cu insulină, pot prezenta o modificare a simptomelor obișnuite de avertizare ale hipoglicemiei și trebuie sfătuiți în acest sens. De obicei, la pacienții cu diabet zaharat care a debutat cu mult timp în urmă, simptomele de avertizare pot să dispară.

Afecțiunile concomitente, în special infecțiile și afecțiunile febrile, cresc, de obicei, necesarul de insulină al pacientului. Afecțiunile concomitente ale rinichilor, ficatului sau cele ale glandelor suprarenale, hipofizei sau tiroidei pot necesita modificări ale dozei de insulină.

Când pacienții sunt transferați între diferitele tipuri de insulină, simptomele precoce de hipoglicemie se pot modifica sau pot deveni mai puțin pronunțate față de cele care au apărut în timpul tratamentului cu insulina anterioară.

#### **Trecerea de la alte medicamente care conțin insulină**

Trecerea pacienților pe un alt tip sau marcă de insulină trebuie efectuată numai sub supraveghere medicală strictă. Modificări ale concentrației, mărcii (fabricantul), tipului, originii (insulină animală, insulină umană sau analog de insulină) și/sau metodei de fabricație (ADNr față de insulina de proveniență animală) pot face necesară modificarea dozei. La pacienții transferați de la un alt tip de insulină pe Levemir, poate fi necesară modificarea dozelor față de insulina pe care o utilizau în mod obișnuit. Dacă este necesară ajustarea dozei, aceasta poate surveni de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

## **Reacții la locul de injectare**

Ca în orice tratament cu insulină, pot apărea reacții la locul de injectare, care includ durere, eritem, urticarie, inflamație, echimoză, tumefacție și prurit. Schimbarea continuă prin rotație a locurilor de injectare în cadrul aceleiași regiuni anatomice poate ajuta la reducerea sau prevenirea acestor reacții. De regulă, aceste reacții dispar pe parcursul câtorva zile, până la câteva săptămâni. În cazuri rare, reacțiile la locul de injectare pot necesita întreruperea administrării Levemir.

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Pacienții trebuie instruiți să alterneze continuu locurile de injectare, pentru a reduce riscul de apariție a lipodistrofiei și amiloidozei cutanate. Există un posibil risc de absorbție întârziată a insulinei sau de reglare insuficientă a glicemiei în urma injectării insulinei în locuri unde au apărut aceste reacții. S-a raportat că schimbarea bruscă a locului de injectare cu o zonă neafectată duce la hipoglicemie. Se recomandă monitorizarea glicemiei după schimbarea locului de injectare dintr-o zonă afectată într-o zonă neafectată și se poate avea în vedere ajustarea dozei de medicament antidiabetic.

## **Hipoalbuminemie**

Există puține date referitoare la pacienți cu hipoproteinemie severă. Se recomandă monitorizarea atentă a acestor pacienți.

## **Asocierea Levemir cu pioglitazona**

Au fost raportate cazuri de insuficiență cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina, în special la pacienți cu factori de risc pentru insuficiența cardiacă. Acest fapt trebuie reținut atunci când se ia în considerare asocierea pioglitazonei cu Levemir. Dacă se utilizează această asociere, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de insuficiență cardiacă, surplus ponderal și edeme. Tratamentul cu pioglitazonă trebuie oprit în cazul în care se manifestă o deteriorare a simptomelor cardiace.

## **Evitarea confuziilor accidentale/erorilor legate de medicamente**

Pacienții trebuie instruiți să verifice întotdeauna eticheta insulinei înainte de fiecare injecție pentru a evita confuziile accidentale dintre Levemir și alte produse care conțin insulină.

## **Trasabilitate**

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Se cunoaște că unele medicamente interacționează cu metabolismul glucozei.

Următoarele medicamente pot reduce necesarul de insulină al pacientului:

Antidiabetice orale, agoniști de receptor GLP-1, inhibitori de monoaminooxidază (IMAO), beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), salicilați, steroizi anabolizanți și sulfonamide.

Următoarele medicamente pot crește necesarul de insulină al pacientului:

Contraceptive orale, tiazide, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, simpatomimetice, hormon de creștere și danazol.

Medicamentele beta-blocante pot masca simptomele hipoglicemiei.

Octreotida/lanreotida pot fie să crească, fie să reducă necesarul de insulină.

Alcoolul etilic poate intensifica sau reduce efectul insulinei de scădere a glicemiei.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### **Sarcina**

Utilizarea Levemir la gravidele cu diabet zaharat a fost investigată într-un studiu clinic și într-un studiu de siguranță prospectiv non-intervențional efectuat după autorizarea medicamentului (vezi pct. 5.1). Datele după punerea pe piață a medicamentului, la gravidele cărora li s-a administrat Levemir, provenite de la mai mult de 4500 de sarcini finalizate, nu indică nici o creștere a riscului de malformații sau toxicitate fetală/neonatală. Tratamentul cu Levemir poate fi luat în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

În general, controlul intensificat al glicemiei și monitorizarea gravidelor cu diabet zaharat sunt recomandate în timpul sarcinii și în perioada de concepție. De regulă, necesarul de insulină scade în timpul primului trimestru de sarcină și crește în al doilea și al treilea trimestru. După naștere, necesarul de insulină revine rapid la valorile anterioare perioadei de sarcină.

##### **Alăptarea**

Nu se cunoaște dacă insulina detemir se excretă în laptele uman. Nu sunt anticipate efecte metabolice ale insulinei detemir pentru nou-născuți/copii alăptați deoarece insulina detemir este o peptidă care se transformă în aminoacizi în tractul gastrointestinal uman.

Femeile care alăptează pot necesita ajustarea dozei de insulină și a dietei.

##### **Fertilitatea**

Studiile la animale nu au evidențiat efecte adverse asupra fertilității.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Capacitatea de concentrare și de reacție a pacientului poate fi afectată ca urmare a hipoglicemiei. Aceasta poate constitui un risc în situațiile în care aceste capacități sunt de importanță deosebită (de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor).

Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii de vehicule, mai ales pentru cei care au simptome de avertizare a hipoglicemiei de intensitate mică sau absente sau care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste circumstanțe, recomandarea privind conducerea vehiculelor trebuie reconsiderată.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### **Rezumatul profilului de siguranță**

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Levemir sunt, în principal, datorate efectului farmacologic al insulinei. În general, procentul pacienților tratați cu Levemir la care se anticipează să apară reacții adverse la medicament este estimat la 12%.

Hipoglicemia este reacția adversă cel mai frecvent raportată, vezi pct. 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate.

Din studiile clinice efectuate se cunoaște că hipoglicemia majoră - definită ca hipoglicemia care necesită tratament asistat - apare la aproximativ 6% dintre pacienții tratați cu Levemir.

Reacțiile la locul de injectare sunt observate mai frecvent în timpul tratamentului cu Levemir față de tratamentul cu insulină umană. Aceste reacții includ durere, eritem, urticarie, inflamație, echimoză, tumefacție și prurit la locul de injectare. Majoritatea reacțiilor la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică în general dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

La inițierea tratamentului cu insulină pot să apară tulburări de refracție și edeme; aceste reacții sunt, de regulă, tranzitorii. Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemic se poate asocia cu neuropatie acută dureroasă, care este, de regulă, reversibilă. Intensificarea tratamentului cu insulină urmată de îmbunătățirea bruscă a controlului glicemic se poate asocia cu agravarea temporară a retinopatiei diabetice, în timp ce îmbunătățirea pe termen lung a controlului glicemic scade riscul de progresie a retinopatiei diabetice.

### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse enumerate mai jos se bazează pe datele din studiile clinice și sunt prezentate în funcție de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente – Reacții alergice, potențiale reacții alergice, urticarie, erupție cutanată tranzitorie, erupții*
	Foarte rare – Reacții anafilactice*
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente – Hipoglicemie*
Tulburări ale sistemului nervos	Rare – Neuropatie periferică (neuropatie dureroasă)
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente – Tulburări de refracție
	Mai puțin frecvente – Retinopatie diabetică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente – Lipodistrofie*
	Cu frecvență necunoscută – Amiloidoză cutanată*†
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente – reacții la nivelul locului de administrare
	Mai puțin frecvente – Edem

\* vezi pct. 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate

† RA din datele obținute după punerea pe piață a medicamentului.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

*Reacții alergice, potențiale reacții alergice, urticarie, erupție cutanată tranzitorie, erupții*

Reacțiile alergice, potențialele reacții alergice, urticaria, erupția cutanată tranzitorie și erupțiile sunt mai puțin frecvente atunci când Levemir este utilizat în regimul bolus-bazal. Cu toate acestea, dacă se utilizează în asociere cu antidiabetice orale, trei studii clinice au evidențiat apariția frecventă (au fost observate 2,2% reacții alergice și potențiale reacții alergice).

*Reacții anafilactice*

Apariția reacțiilor de hipersensibilitate generalizată (incluzând erupție cutanată tranzitorie generalizată, prurit, transpirații, tulburări gastro-intestinale, angioedem, dificultăți la respirație,

palpitații și hipotensiune arterială) este foarte rară, dar poate pune viața în pericol.

### *Hipoglicemia*

Hipoglicemia este cel mai frecvent raportată reacție adversă. Poate surveni dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină. Hipoglicemia severă poate determina pierderea conștienței și/sau convulsii și poate avea ca rezultat afectarea temporară sau permanentă a funcției cerebrale sau chiar deces. Simptomele hipoglicemiei apar, de regulă, brusc. Acestea pot să includă transpirații reci, tegumente palide și reci, fatigabilitate, nervozitate sau tremor, anxietate, senzație de oboseală sau slăbiciune neobișnuită, confuzie, dificultăți de concentrare, somnolență, senzație exagerată de foame, tulburări de vedere, cefalee, greață și palpitații.

### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Lipodistrofia (inclusiv lipohipertrofia, lipoatrofia) și amiloidoza cutanată pot apărea la nivelul locului de injecție și pot întârzi absorbția locală a insulinei. Alternarea continuă a locurilor de injecție din cadrul unei anumite regiuni de injecție poate contribui la reducerea sau prevenirea acestor reacții (vezi pct. 4.4).

## **Copii și adolescenți**

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse observate la copii și adolescenți, analizată pe baza datelor obținute după punerea pe piață a medicamentului și din studiile clinice efectuate, nu au prezentat diferențe față de experiența din populația generală cu diabet.

## **Alte grupe speciale de pacienți**

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse observate la pacienții vârstnici și pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, analizată pe baza datelor obținute după punerea pe piață a medicamentului și din studiile clinice efectuate, nu au prezentat diferențe față de experiența extinsă din populația generală.

## **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin **intermediul sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Un anumit supradozaj de insulină nu poate fi definit, totuși, hipoglicemia se poate dezvolta pe parcursul unor etape succesive, dacă sunt administrate doze prea mari față de necesarul pacientului:

- Episoadele hipoglicemice ușoare pot fi tratate prin administrarea orală de glucoză sau produse care conțin zahăr. De aceea, se recomandă ca pacienții cu diabet zaharat să aibă întotdeauna asupra lor produse care conțin zahăr.
- Episoadele hipoglicemice severe, când pacientul devine inconștient, pot fi tratate fie prin administrarea intramusculară sau subcutanată de glucagon (0,5 până la 1 mg) de către o persoană instruită adecvat, fie prin administrarea intravenoasă de glucoză de către personal medical. Glucoza trebuie administrată intravenos dacă pacientul nu răspunde la glucagon în decurs de 10 până la 15 minute. După recăpătarea conștienței, pentru a preveni recăderile, este recomandată administrarea orală de carbohidrați.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**



Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat. Insuline și analogi injectabili cu acțiune de lungă durată, codul ATC: A10AE05.

### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Levemir este un analog solubil de insulină cu acțiune de lungă durată, utilizat ca insulină bazală.

Efectul de scădere a glicemiei produs de Levemir se datorează facilitării captării glucozei în mușchi și țesutul gras în urma legării insulinei de receptori și simultan inhibă eliberarea glucozei din ficat.

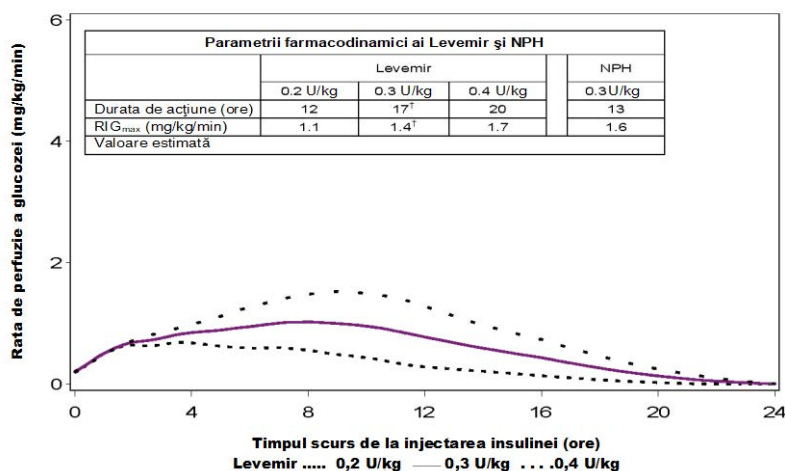
Profilul acțiunii în timp a Levemir este semnificativ mai puțin variabil din punct de vedere statistic și de aceea mai predictibil decât al insulinei NPH (protamin insulină neutră Hagedorn), așa cum se observă din coeficientul de variație (CV) intra-individual pentru efectul farmacodinamic total și maxim în tabelul 1.

**Tabelul 1. Variabilitatea intraindividuală a profilului acțiunii în timp a Levemir și insulinei NPH**

Parametru farmacodinamic	Levemir VC (%)	Insulina NPH VC (%)
ASC <sub>RIG, 0-24 h</sub> *	27	68
RIG <sub>max</sub> **	23	46

\* Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp \*\* Rata de infuzie a glucozei ( $p < 0,001$  pentru toate comparațiile cu Levemir)

Acțiunea prelungită a Levemir este determinată de puternica auto-asociere a moleculelor de insulină detemir la locul injectării și de legarea de albumine prin intermediul catenei laterale de acid gras. Insulina detemir este distribuită mai lent spre țesuturile țintă periferice comparativ cu insulina NPH. Aceste mecanisme combinate de prelungire a acțiunii asigură o absorbție și un profil de acțiune mai reproductibile, comparativ cu insulina NPH.



**Figura 1. Profilele acțiunii Levemir la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.**

Durata de acțiune este de până la 24 ore și este dependentă de doză, asigurând astfel oportunitatea administrării zilnice în una sau două doze. Dacă este administrată de două ori pe zi, starea de echilibru va fi atinsă după 2-3 administrări. Pentru dozele cuprinse în intervalul 0,2 – 0,4 unități/kg (U/kg), Levemir își exercită peste 50% din efectul său maxim de la 3-4 ore până la aproximativ 14 ore după administrare.

Proportionalitatea între doza administrată și răspunsul farmacodinamic (efect maxim, durată de acțiune, efect total) a fost observată după administrare subcutanată.

În studiile clinice pe termen lung, s-a demonstrat variabilitatea de la o zi la alta mai mică a glicemiei *à jeun* pe durata tratamentului cu Levemir, comparativ cu insulina NPH.

Studiile la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu insulină bazală în asociere cu medicamente antidiabetice orale au demonstrat că, controlul glicemic ( $HbA_{1c}$ ) cu Levemir este comparabil cu cel realizat de insulina NPH și de insulina glargin, fiind asociat cu o creștere în greutate mai mică, vezi tabelul 2 de mai jos. În studiul comparativ cu insulină glargin, Levemir a putut fi administrat o dată sau de două ori pe zi, în timp ce insulina glargin a fost administrată o dată pe zi. 55% dintre pacienții tratați cu Levemir au încheiat tratamentul cu o durată de 52 de săptămâni, având un regim de administrare de două ori pe zi.

**Tabelul 2. Modificări ale greutății corporale în urma tratamentului cu insulină**

Durata studiului	Levemir o dată pe zi	Levemir de două ori pe zi	Insulină NPH	Insulină glargin
20 săptămâni	+0,7 kg		+1,6 kg	
26 săptămâni		+1,2 kg	+2,8 kg	
52 săptămâni	+2,3 kg	+3,7 kg		+4,0 kg

În studiile clinice care au investigat utilizarea medicației antidiabetice orale asociată cu Levemir a evidențiat un risc mai mic cu 61-65% al hipoglicemiilor nocturne minore în comparație cu insulina NPH.

Un studiu clinic randomizat, deschis a fost efectuat la pacienți cu diabet tip 2 care nu atingeau ținta tratamentului doar cu medicamente antidiabetice orale. Studiul a început cu o perioadă de 12 săptămâni de tratament cu liraglutid + metformină în care 61% dintre pacienți au atins  $HbA_{1c} < 7\%$ . Cei 39% dintre pacienți care nu au atins ținta  $HbA_{1c}$  au fost randomizați să primească suplimentar Levemir o dată pe zi sau să continue cu liraglutid + metformină timp de 52 săptămâni. Adăugarea Levemir a produs o reducere a  $HbA_{1c}$  de la 7,6% la 7,1% după 52 săptămâni. Nu s-au înregistrat episoade hipoglicemice majore. Un episod hipoglicemic major este definit ca un episod în care subiectul nu a fost capabil să se trateze singur / singură și dacă a fost necesară administrarea de glucagon sau glucoză i.v. Vezi Tabelul 3.

**Tabelul 3. Date din studiul clinic - Levemir în combinație cu liraglutid + metformină**

	Săptămâna	Randomizat Levemir + liraglutid + metformină n = 160	Randomizat liraglutid + metformină n = 149	Valoarea P
Variația medie a $HbA_{1c}$ față de valoarea inițială (%)	0-26 săptămâni	-0,51	0,02	<0,0001
	0-52 săptămâni	-0,50	0,01	<0,0001
Proporția pacienților care au atins ținta $HbA_{1c} < 7\%$ (%)	0-26 săptămâni	43,1	16,8	<0,0001
	0-52 săptămâni	51,9	21,5	<0,0001
Modificarea greutății corporale față de valoarea inițială (%) (kg)	0-26 săptămâni	-0,16	-0,95	0,0283
	0-52 săptămâni	-0,05	-1,02	0,0416
Episoade hipoglicemice minore (per pacient - an)	0-26 săptămâni	0,286	0,029	0,0037
	0-52 săptămâni	0,228	0,034	0,0011

Un studiu clinic randomizat, dublu-orb cu durata de 26 de săptămâni a fost realizat pentru investigarea eficacității și siguranței liraglutid (1,8 mg) comparativ cu placebo la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 controlați inadecvat cu insulină bazală cu sau fără metformină. Doza de insulină a fost redusă cu 20% la pacienții cu  $HbA_{1c} \leq 8,0\%$  la momentul inițierii studiului pentru minimizarea riscului de hipoglicemie. Ulterior pacienților li s-a permis să crească prin titrare doza de insulină la o doză care să nu depășească doza din perioada pre-randomizare. Levemir a fost insulina bazală pentru 33% (n=147) dintre pacienți (97,3% în tratament cu metformină). La acești pacienți adăugarea de liraglutid a condus la o scădere mai mare a  $HbA_{1c}$  comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (la 6,93% față de 8,24%), o scădere mai mare a glicemiei în condiții de repaus alimentar (la 7,20 mmol/l față de 8,13 mmol/l) și o scădere mai mare a greutatei corporale (-3,47 kg față de -0,43 kg). Valorile inițiale pentru acești parametri au fost similare la ambele grupuri. Nu au fost observate episoade de hipoglicemie severă în niciunul dintre grupuri.

În studiile clinice pe termen lung la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 care primeau tratament bazal-bolus, glicemia *à jeun* a fost ameliorată după administrarea Levemir în comparație cu insulina NPH. Controlul glicemic ( $HbA_{1c}$ ) cu Levemir a fost comparabil cu cel realizat de insulina NPH, cu un risc mai mic al hipoglicemiilor nocturne și fără creștere în greutate.

În studii clinice utilizând terapia insulinică de tip bazal-bolus, procentul total al hipoglicemiilor determinate de Levemir a fost similar celui determinat de insulina NPH. Analiza hipoglicemiilor nocturne în diabetul zaharat tip 1 a arătat un risc semnificativ mai mic al hipoglicemiilor nocturne minore (pacientul s-a putut trata singur și hipoglicemiile au fost confirmate prin determinarea glicemiei din sângele capilar, sub 2,8 mmol/l sau a glicemiei plasmatice, sub 3,1 mmol/l) în cazul administrării Levemir, decât în cazul administrării insulinei NPH, în timp ce în cazul diabetului zaharat de tip 2 nu au fost observate diferențe.

În cazul tratamentului cu Levemir, s-a observat dezvoltarea de anticorpi. Totuși, acest lucru nu pare a avea vreun impact asupra controlului glicemic.

## Sarcina

Într-un studiu de siguranță, prospectiv non-intervențional efectuat după autorizarea medicamentului, gravidele cu diabet zaharat tip 1 sau tip 2, cărora li s-a administrat Levemir (n=727, 680 nou-născuți vii) sau alte insuline bazale (n=730, 668 nou-născuți vii), au fost monitorizate pentru rezultatele sarcinilor.

Nu s-a observat nici o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între Levemir și alte insuline bazale pentru componentele obiectivelor finale privind malformațiile (avortul indus cauzat de malformații congenitale majore, malformații congenitale majore sau malformații congenitale minore). Rezultatele studiului au indicat faptul că Levemir nu este asociat cu un risc crescut asupra evoluțiilor negative ale sarcinilor, în comparație cu alte insuline bazale, la femeile cu diabet preexistent.

Levemir a fost studiat într-un studiu clinic controlat, randomizat, deschis, în care gravidele cu diabet zaharat tip 1 (n=310) au fost tratate în regim bazal-bolus cu Levemir (n=152) sau cu insulină NPH (n=158) ca insulină bazală, ambele în combinație cu NovoRapid.

Levemir a arătat non-inferioritate față de insulina NPH la măsurarea  $HbA_{1c}$  în săptămâna gestațională (SG) 36 și reducerea valorii medii a  $HbA_{1c}$  de-a lungul sarcinii a fost similar.

## Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța administrării Levemir la adolescenți și copii a fost studiată timp de până la 12 luni în trei studii clinice randomizate controlate (n=1045 în total); studiile au inclus un total de 167 copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani. Studiile au demonstrat că se obține un control glicemic ( $HbA_{1c}$ ) cu Levemir comparabil cu insulina NPH și insulina degludec, dacă este administrat ca tratament bazal – bolus, folosindu-se o marjă de non-inferioritate de 0,4%. În studiul care compară

Levemir cu insulina degludec, rata episoadelor hiperglicemice cu cetoză a fost semnificativ mai mare pentru Levemir, 1,09 și respectiv 0,68 episoade per pacient-an de expunere. A fost observată o reducere a creșterii ponderale (scor DS, valoarea greutății corectată pentru sex și vârstă) la Levemir față de insulina NPH.

Studiul clinic care a inclus copii cu vârsta de peste 2 ani a fost extins cu alte 12 luni (în total 24 luni de date despre tratament) pentru a evalua formarea de anticorpi după tratamentul pe termen lung cu Levemir. După o creștere a anticorpilor la insulină în cursul primului an, nivelul anticorpilor la insulină s-a redus în cursul celui de al doilea an la un nivel puțin crescut față de nivelul dinaintea începerii studiului. Rezultatele au arătat că dezvoltarea anticorpilor nu a avut un efect negativ asupra controlului glicemic și a dozei de Levemir.

Eficacitatea și siguranța datelor pentru pacienții adolescenți cu diabet zaharat tip 2 au fost extrapolate din datele pacienților copii, adolescenți și copii cu diabet zaharat tip 1 și pacienți adulți cu diabet zaharat tip 2. Rezultatele susțin utilizarea Levemir la pacienții adolescenți cu diabet zaharat tip 2.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### **Absorbție**

Concentrația plasmatică maximă este atinsă în 6-8 ore de la administrare. Când este administrat de două ori pe zi, concentrațiile în platou sunt atinse după administrarea a 2-3 doze.

Variația intraindividuală a absorbției este mai mică pentru Levemir decât pentru alte produse de insulină bazală.

Biodisponibilitatea absolută a insulinei detemir administrată subcutanat este de aproximativ 60%.

### **Distribuție**

Volumul aparent de distribuție pentru Levemir (aproximativ 0,1 l/kg) indică faptul că o mare fracțiune din insulina detemir circulă în sânge.

Rezultatele studiilor de legare de proteine efectuate *in vitro* și *in vivo* sugerează că nu există o interacțiune relevantă clinic între insulina detemir și acizii grași sau alte proteine care leagă medicamente.

### **Metabolizare**

Metabolizarea insulinei detemir este asemănătoare metabolizării insulinei umane; toți metaboliții formați sunt inactivi.

### **Eliminare**

Timpul terminal de înjumătățire plasmatică după administrare subcutanată este determinat de viteza absorbției din țesutul subcutanat. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică este cuprins între 5-7 ore, în funcție de doză.

### **Liniaritate**

Relația de proporționalitate între doza administrată și concentrațiile plasmatice rezultate (concentrația maximă, nivelul absorbției) este observată după administrarea subcutanată în intervalul dozelor terapeutice.

Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice între liraglutid și Levemir atunci când a fost administrată o doză unică de Levemir 0,5 unități/kg cu liraglutid 1,8 mg la concentrația la starea de echilibru la pacienți cu diabet zaharat tip 2.

### **Grupe speciale de pacienți**

#### *Pacienți vârstnici (cu vârsta $\geq 65$ de ani)*

Nu s-a constatat nicio diferență clinică relevantă a profilului farmacocinetic al Levemir între pacienți vârstnici și tineri.

#### *Insuficiență renală sau hepatică*

Nu s-a constatat nicio diferență clinică relevantă a profilului farmacocinetic al Levemir între pacienți cu insuficiență renală sau hepatică și subiecți sănătoși. Deoarece profilul farmacocinetic al Levemir nu a fost studiat extensiv la aceste grupuri de pacienți, se recomandă o atentă monitorizare a glicemiei pentru aceste grupuri.

#### *Sex*

Nu s-a constatat nicio diferență clinică relevantă a profilului farmacocinetic al Levemir între sexe.

#### *Copii și adolescenți*

Proprietățile farmacocinetice ale Levemir au fost investigate la copii mici (1-5 ani), copii (6-12 ani) și adolescenți (13-17 ani) și au fost comparate cu cele observate la adulții cu diabet zaharat tip 1. S-a constatat că nu există diferențe clinice relevante în ceea ce privește proprietățile farmacocinetice între copii mici, copii, adolescenți și adulți.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice din studiile convenționale privind siguranța farmacologică, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltare, nu au evidențiat riscuri speciale pentru om. Datele despre afinitatea receptorului și testele de mitogenitate *in vitro* nu au arătat o evidență a creșterii potențialului mitogen, comparativ cu insulina umană.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Glicerol  
Fenol  
Metacrezol  
Acetat de zinc  
Fosfat disodic dihidrat  
Clorură de sodiu  
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Adăugarea altor substanțe la Levemir poate produce degradarea insulinei detemir, dacă, de exemplu, conțin tioli sau sulfiți. Levemir nu trebuie adăugat la soluțiile perfuzabile. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Înainte de deschidere: 30 luni.

În timpul utilizării sau când este păstrat ca rezervă: Medicamentul trebuie păstrat maximum 6 săptămâni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului, vezi pct.6.3.

Înainte de deschidere: A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A se păstra la distanță de elementul de răcire. A nu se congela.

#### Levemir Penfill

În timpul utilizării sau când este păstrat ca rezervă: A se păstra la temperaturi sub 30°C. A nu se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra cartușul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

#### Levemir FlexPen/Levemir FlexTouch

În timpul utilizării sau când este păstrat ca rezervă: A se păstra la temperaturi sub 30°C. Poate fi păstrat la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Păstrați stiloul injector acoperit cu capacul, pentru a fi protejat de lumină.

#### Levemir InnoLet

În timpul utilizării sau când este păstrat ca rezervă: A se păstra la temperaturi sub 30°C. A nu se păstra la frigider. A nu se congela.

Păstrați stiloul injector acoperit cu capacul, pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### Levemir Penfill

3 ml soluție injectabilă în cartuș (din sticlă tip 1) prevăzut cu piston (brombutil) și dop de cauciuc (brombutil/poliizopren).

Mărimea ambalajului: 1, 5 și 10 cartușe. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### Levemir FlexPen

3 ml soluție injectabilă în cartuș (din sticlă tip1) prevăzut cu piston (brombutil) și dop de cauciuc (brombutil/poliizopren) inclus într-un stilou injector preumplut (stilou injector multidoză de unică folosință, din polipropilenă).

Mărimea ambalajului: 1 (cu sau fără ace), 5 (fără ace) sau 10 (fără ace) stilouri injectoare preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### Levemir InnoLet

3 ml soluție injectabilă în cartuș (din sticlă tip 1) prevăzut cu piston (brombutil) și dop de cauciuc (brombutil/poliizopren) inclus într-un stilou injector preumplut (stilou injector multidoză de unică folosință, din polipropilenă).

Mărimea ambalajului: 1, 5 și 10 stilouri injectoare preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### Levemir FlexTouch

3 ml soluție injectabilă în cartuș (din sticlă tip 1) prevăzut cu piston (brombutil) și dop de cauciuc (brombutil/poliizopren) inclus într-un stilou injector preumplut (stilou injector multidoză de unică folosință, din polipropilenă).

Mărimea ambalajului: 1 (cu sau fără ace), 5 (fără ace) sau un ambalaj multiplu 2 x 5 (fără ace) stilouri injectoare preumplute de 3 ml. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția nu este limpede, încoloră și apoasă.

Levemir nu trebuie utilizat dacă a fost congelat.

Pacientul trebuie sfătuit să arunce acul după fiecare injectare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Acele, cartușele și stilourile injectoare preumplute nu trebuie împărțite cu alte persoane.

Cartușul nu trebuie reumplut.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemarca

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### Levemir Penfill

EU/1/04/278/001

EU/1/04/278/002

EU/1/04/278/003

### Levemir FlexPen

EU/1/04/278/004

EU/1/04/278/005

EU/1/04/278/006

EU/1/04/278/010

EU/1/04/278/011

### Levemir InnoLet

EU/1/04/278/007

EU/1/04/278/008

EU/1/04/278/009

### Levemir FlexTouch

EU/1/04/278/012

EU/1/04/278/013

EU/1/04/278/014

EU/1/04/278/015

EU/1/04/278/016

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 01 Iunie 2004

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 Aprilie 2009

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**