

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Левемир ФлексПен, 100 ЕД/мл, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: инсулин детемир*.

Каждый мл раствора содержит 100 ЕД инсулина детемир (эквивалентно 14,2 мг).

Каждая шприц-ручка содержит 3 мл раствора, эквивалентно 300 ЕД инсулина детемир.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

*Инсулин детемир производится методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Бесцветный прозрачный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Левемир ФлексПен показан для лечения сахарного диабета у взрослых и детей в возрасте от 1 года до 18 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Активность аналогов инсулина, включая инсулин детемир, выражается в единицах, в то время как активность человеческого инсулина выражается в международных единицах. 1 единица инсулина детемир соответствует 1 международной единице человеческого инсулина (МЕ).

Препарат Левемир ФлексПен может применяться как в виде монотерапии в качестве базального инсулина, так и в комбинации с болюсным инсулином. Его также можно применять в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами и/или агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1).

В комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами или в добавление к агонистам рецепторов ГПП-1 у **взрослых пациентов** рекомендуется применять препарат Левемир ФлексПен 1 раз в сутки, начиная с дозы 0,1–0,2 ЕД/кг или 10 ЕД.

Препарат Левемир ФлексПен можно вводить в любое время в течение суток, но ежедневно в одно и то же время. Доза препарата Левемир ФлексПен должна подбираться индивидуально в каждом конкретном случае, на основании потребностей пациента.

При добавлении агониста рецепторов ГПП-1 к препарату Левемир ФлексПен рекомендовано снижать дозу препарата Левемир ФлексПен на 20 %, чтобы минимизировать риск гипогликемии. Впоследствии дозу следует подбирать индивидуально.

Для индивидуальной коррекции дозы у **взрослых пациентов** рекомендуется использовать следующие рекомендации по титрации:

Руководство по титрации для взрослых с сахарным диабетом 2 типа:

Средние значения глюкозы плазмы, измеренные самостоятельно перед завтраком	Коррекция дозы препарата Левемир ФлексПен
> 10,0 ммоль/л (180 мг/дл)	+ 8 ЕД
9,1–10,0 ммоль/л (163–180 мг/дл)	+ 6 ЕД
8,1–9,0 ммоль/л (145–162 мг/дл)	+ 4 ЕД
7,1–8,0 ммоль/л (127–144 мг/дл)	+ 2 ЕД
6,1–7,0 ммоль/л (109–126 мг/дл)	+ 2 ЕД
4,1–6,0 ммоль/л (73–108 мг/дл)	Без изменения (целевое значение)
Если любое единичное значение глюкозы плазмы:	
3,1–4,0 ммоль/л (56–72 мг/дл)	- 2 ЕД
< 3,1 ммоль/л (< 56 мг/дл)	- 4 ЕД

Если препарат Левемир ФлексПен применяется как часть базис-болюсного режима, его следует назначать 1 или 2 раза в день исходя из потребностей пациента. Доза препарата Левемир ФлексПен должна подбираться индивидуально.

Пациенты, которым требуется применение препарата дважды в день для оптимального гликемического контроля, могут вводить вечернюю дозу либо во время ужина, либо перед сном. Коррекция дозы может быть необходима при увеличении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или при сопутствующем заболевании.

Особые группы пациентов

Как и при применении других препаратов инсулина, у пожилых пациентов и у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина детемир индивидуально.

Дети

Препарат Левемир ФлексПен можно применять для лечения детей в возрасте от 1 года до 18 лет (см. раздел 5.1.). При переходе с базального инсулина на препарат Левемир ФлексПен следует в каждом отдельном случае рассмотреть необходимость снижения

дозы базального и болюсного инсулина для минимизации риска развития гипогликемии (см. раздел 4.4.).

Безопасность и эффективность препарата Левемир ФлексПен у детей младше 1 года не изучалась. Данные отсутствуют.

Перевод с других препаратов инсулина

Перевод с препаратов инсулина средней продолжительности или длительного действия на препарат Левемир ФлексПен может потребовать коррекции дозы и времени введения (см. раздел 4.4.).

Как и при применении других препаратов инсулина, рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови во время перевода и в первые недели назначения нового препарата (см. раздел 4.4.).

Возможно, потребуются коррекция сопутствующей гипогликемической терапии (доза и/или время применения пероральных гипогликемических препаратов или короткодействующих препаратов инсулина).

Способ применения

Препарат Левемир ФлексПен предназначен только для подкожного введения. Препарат Левемир ФлексПен нельзя вводить внутривенно, т.к. это может привести к тяжелой гипогликемии. Также следует избегать внутримышечного введения. Препарат Левемир ФлексПен нельзя использовать в инсулиновых насосах.

Препарат Левемир ФлексПен вводится подкожно в область передней брюшной стенки, в область бедра, плеча, дельтовидную или ягодичную область. Следует постоянно менять места инъекций в пределах одной и той же анатомической области, чтобы уменьшить риск развития липодистрофии и амилоидоза кожи (см. разделы 4.4. и 4.8.). Как и при применении других препаратов инсулина, длительность действия зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности.

Инструкция для пациентов по применению препарата Левемир ФлексПен раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл, представлена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к инсулину детемир или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Левемир ФлексПен является растворимым базальным аналогом инсулина, обладающим пролонгированным действием (до 24 часов).

В отличие от других препаратов инсулина, базис-болюсная терапия препаратом Левемир ФлексПен не приводит к увеличению массы тела.

Лечение лекарственным препаратом Левемир ФлексПен обеспечивает меньшее увеличение массы тела, по сравнению с применением инсулина-изофан и инсулина гларгин.

Меньший по сравнению с инсулином-изофан риск ночной гипогликемии позволяет более интенсивно проводить титрацию дозы с целью достижения целевого показателя глюкозы крови в базис-болюсной терапии.

По сравнению с другими инсулинами, в частности, с инсулином-изофан, меньший риск наступления эпизодов легкой ночной гипогликемии позволяет более интенсивно проводить подбор дозы с целью достижения целевого показателя глюкозы крови при проведении лечения препаратом Левемир ФлексПен в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами.

Препарат Левемир ФлексПен обеспечивает лучший гликемический контроль (на основании измерения концентрации глюкозы плазмы натощак) по сравнению с применением инсулина-изофан.

Перед длительной поездкой, связанной со сменой часовых поясов, пациент должен проконсультироваться со своим лечащим врачом, поскольку смена часового пояса означает, что пациент должен принимать пищу и вводить инсулин в другое время.

Гипергликемия

Недостаточная доза препарата или прекращение лечения, особенно при сахарном диабете 1 типа, может приводить к развитию гипергликемии или диабетического кетоацидоза. Как правило, первые симптомы гипергликемии появляются постепенно, в течение нескольких часов или дней. К этим симптомам относятся жажда, учащенное мочеиспускание, тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потеря аппетита, а также запах ацетона в выдыхаемом воздухе. При сахарном диабете 1 типа без соответствующего лечения гипергликемия приводит к развитию диабетического кетоацидоза и может привести к смерти.

Гипогликемия

При пропуске приема пищи или незапланированной интенсивной физической нагрузке у пациента может развиваться гипогликемия. У детей следует тщательно подбирать дозу инсулина (особенно при базально-болюсном режиме) с учетом потребления пищи и физической активности для минимизации риска развития гипогликемии.

Гипогликемия может развиваться, если введена слишком высокая по отношению к потребности пациента доза инсулина (см. разделы 4.8. и 4.9.).

После компенсации углеводного обмена (например, при интенсифицированной инсулинотерапии), у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чем пациенты должны быть проинформированы. Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении сахарного диабета.

Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно повышают потребность организма в инсулине. Коррекция дозы препарата может также потребоваться при наличии у пациента сопутствующих заболеваний почек, печени или нарушений функции надпочечников, гипопифиза или щитовидной железы.

Перевод пациента с других препаратов инсулина

Перевод пациента на новый тип или препарат инсулина другого производителя должен происходить под строгим врачебным контролем. При изменении концентрации, производителя, типа, вида (человеческий, аналог человеческого инсулина) и/или метода его производства может потребоваться коррекция дозы. Пациенты, переходящие на

лечение препаратом Левемир ФлексПен с другого типа инсулина, могут нуждаться в изменении дозы по сравнению с дозами ранее применявшихся препаратов инсулина. Коррекция дозы может быть осуществлена при введении первой дозы или в течение первых нескольких недель или месяцев лечения.

Реакции в месте введения

Как и при лечении другими препаратами инсулина, могут развиваться реакции в месте введения, что проявляется болью, покраснением, крапивницей, воспалением, гематомами, припухлостью и зудом. Регулярная смена места инъекции в одной и той же анатомической области уменьшает риск развития этих реакций. Реакции обычно исчезают в течение от нескольких дней до нескольких недель. В редких случаях реакции в месте введения требуют прекращения лечения препаратом Левемир ФлексПен.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Пациенты должны быть проинформированы о необходимости постоянно менять места инъекций в пределах одной анатомической области, чтобы снизить риск развития липодистрофии и амилоидоза кожи. Существует потенциальный риск замедления абсорбции инсулина и ухудшения гликемического контроля, если инъекция инсулина проводится в область липодистрофии или амилоидоза. Были получены сообщения о развитии гипогликемии при внезапном изменении места инъекции с пораженной области на инъекцию в нормальную ткань. После изменения места инъекции рекомендуется контроль концентрации глюкозы крови, и при необходимости проведение коррекции дозы гипогликемических препаратов.

Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина

Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратами инсулина. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить.

Предотвращение случайного перепутывания препаратов инсулина

Следует проинструктировать пациента о необходимости перед каждой инъекцией проверять маркировку на этикетке во избежание случайного перепутывания препарата Левемир ФлексПен и другого инсулина.

Вспомогательные вещества

Препарат Левемир ФлексПен содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

Прослеживаемость

Для биологических лекарственных препаратов необходимо четко регистрировать наименование и номер серии вводимого препарата.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Имеется ряд лекарственных средств, которые влияют на метаболизм глюкозы.

Потребность в инсулине могут уменьшать:

Пероральные гипогликемические препараты, агонисты рецепторов ГПП-1, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), неселективные бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), салицилаты, анаболические стероиды и сульфонамиды.

Потребность в инсулине могут увеличивать:

Пероральные гормональные контрацептивные средства, тиазидные диуретики, глюкокортикостероиды, тиреоидные гормоны, симпатомиметики, соматропин и даназол.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Октреотид/ланреотид могут как повышать, так и снижать потребность организма в инсулине.

Этанол (алкоголь) может как усиливать, так и уменьшать гипогликемический эффект инсулина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение инсулина детемир у беременных женщин с сахарным диабетом было исследовано в клиническом исследовании и в проспективном неинтервенционном пострегистрационном исследовании безопасности (см. раздел 5.1.). Пострегистрационные данные по беременным женщинам, получающим терапию инсулином детемир, с более чем 4500 исходами беременности, не указывают на какое-либо повышение риска возникновения пороков развития или токсичности для плода/новорожденного. Во время беременности может быть рассмотрено лечение инсулином детемир при наличии клинической необходимости.

В целом, необходимо тщательное наблюдение беременных женщин с сахарным диабетом в течение всего срока беременности, а также при планировании беременности. Потребность в инсулине в I триместре беременности обычно уменьшается, затем во II и III триместрах возрастает. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности.

Лактация

Неизвестно, проникает ли инсулин детемир в грудное молоко человека. Предполагается, что инсулин детемир не влияет на метаболические реакции в организме новорожденных/младенцев в период грудного вскармливания, поскольку он относится к группе пептидов, которые легко расщепляются в пищеварительном тракте на аминокислоты и усваиваются организмом.

У женщин в период грудного вскармливания может потребоваться коррекция дозы инсулина.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При гипогликемии способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться. Это может представлять опасность в тех ситуациях, когда эти способности особенно необходимы (например, при управлении транспортными средствами или работе с механизмами).

Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии при управлении транспортными средствами или работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников гипогликемии или с частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность управления транспортным средством или выполнения подобных работ.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции (НР), наблюдаемые у пациентов, применяющих препарат Левемир ФлексПен, в основном развиваются вследствие фармакологического эффекта инсулина. Доля пациентов, получающих лечение, у которых ожидается развитие нежелательных реакций, оценивается как 12 %.

Наиболее частой нежелательной реакцией, которая развивается во время лечения препаратом Левемир ФлексПен, является гипогликемия, см. раздел ниже.

Из клинических исследований известно, что тяжелые гипогликемии, требующие вмешательства третьих лиц, развиваются приблизительно у 6 % пациентов, получающих препарат Левемир ФлексПен.

Реакции в местах введения могут наблюдаться чаще при лечении препаратом Левемир ФлексПен, нежели при введении препаратов человеческого инсулина. Эти реакции включают боль, покраснение, крапивницу, воспаление, гематомы, припухлость и зуд в месте инъекции. Большинство реакций в местах введения незначительны и носят транзиторный характер, т.е. обычно исчезают при продолжении лечения в течение от нескольких дней до нескольких недель.

На начальной стадии инсулинотерапии могут возникать нарушения рефракции и отеки. Эти симптомы обычно носят транзиторный характер. Быстрое улучшение контроля гликемии может приводить к состоянию «острой болевой нейропатии», которая обычно является обратимой. Интенсификация инсулинотерапии с резким улучшением контроля углеводного обмена может привести к временному ухудшению состояния диабетической ретинопатии, в то же время длительное улучшение контроля гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии.

Табличное резюме нежелательных реакций

Все представленные ниже НР, основанные на данных, полученных в ходе клинических исследований, распределены по группам согласно частоте развития в соответствии с MedDRA и системами органов. Частота развития НР определена как:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто – Аллергические реакции, потенциально аллергические реакции, крапивница, кожная сыпь, высыпания на коже*
	Очень редко – Анафилактические реакции*
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто – Гипогликемия*
Нарушения со стороны нервной системы	Редко – Периферическая нейропатия («острая болевая нейропатия»)
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто – Нарушения рефракции
	Нечасто – Диабетическая ретинопатия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто – Липодистрофия*
	Неизвестно – Амилоидоз кожи*†
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто – Реакции в местах введения
	Нечасто – Отеки

* См. «Описание отдельных нежелательных реакций»

† НР из пострегистрационных источников.

Описание отдельных нежелательных реакций

Аллергические реакции, потенциально аллергические реакции, крапивница, кожная сыпь, высыпания на коже

При применении препарата Левемир ФлексПен в базис-болюсном режиме терапии отмечено нечастое развитие аллергических реакций, потенциально аллергических реакций, крапивницы, кожной сыпи и высыпаний на коже. Однако данные, полученные в ходе трех клинических исследований, показали частое развитие НР при применении препарата Левемир ФлексПен в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими препаратами (2,2 % аллергических реакций и потенциально аллергических реакций).

Анафилактические реакции

Реакции генерализованной гиперчувствительности (в том числе генерализованная кожная сыпь, зуд, потливость, желудочно-кишечные расстройства, ангионевротический отек, затруднения дыхания, учащенное сердцебиение, снижение артериального давления) встречаются очень редко, но являются потенциально опасными для жизни.

Гипогликемия

Гипогликемия является наиболее часто встречающейся НР. Она может развиваться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине. Тяжелая гипогликемия может приводить к потере сознания и/или судорогам, временному или необратимому нарушению функции головного мозга или даже смерти. Симптомы гипогликемии, как правило, развиваются внезапно. Они включают «холодный пот», бледность кожных покровов, повышенную утомляемость, нервозность или тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, снижение концентрации внимания, сонливость, выраженное чувство голода, нарушение зрения, головную боль, тошноту, учащенное сердцебиение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Липодистрофия (в том числе липогипертрофия, липоатрофия) и амилоидоз кожи могут возникать в месте инъекции и замедлять местное всасывание инсулина. Соблюдение правил смены места инъекции в пределах одной анатомической области может помочь уменьшить риск развития или предотвратить данные реакции (см. раздел 4.4.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13

Тел.: +7 7172 23-51-35

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Тел.: +375-17-299-55-14

Тел. отдела фармаконадзора: + 375-17-242-00-29

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.rceth.by>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: Армения, г. Ереван 0051, пр. Комитаса, д. 49/5

Тел.: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-16-82, 23-08-96

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

Определенной дозы, необходимой для передозировки инсулина не установлено, однако гипогликемия может развиваться постепенно, если была введена слишком высокая по сравнению с потребностью пациента доза препарата. Симптомы гипогликемии приведены в разделе 4.8.

Лечение

- Легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу или сахаросодержащие продукты. Поэтому пациентам с сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахаросодержащие продукты.
- В случае тяжелой гипогликемии, когда пациент находится без сознания, ему следует ввести глюкагон (от 0,5 до 1 мг) внутримышечно или подкожно (может вводить обученный человек), либо внутривенно раствор глюкозы (может вводить только медицинский работник). Также необходимо внутривенно вводить глюкозу в случае, если через 10–15 минут после введения глюкагона пациент не приходит в сознание. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять пищу, богатую углеводами, для профилактики рецидива гипогликемии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения сахарного диабета; инсулины и их аналоги; инсулины длительного действия и их аналоги для инъекционного введения.

Код АТХ: A10AE05.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Левемир ФлексПен является растворимым базальным аналогом человеческого инсулина пролонгированного действия с плоским профилем действия.

Профиль действия инсулина детемир значительно менее вариабелен по сравнению с инсулином-изофан и инсулином гларгин ($AUC_{GIR, 0-24h}$ для инсулина детемир составляет 0,074, 0,466 - для инсулина-изофан и 0,231- для инсулина гларгин; GIR_{max} для инсулина детемир составляет 0,053, 0,209- для инсулина-изофан и 0,130 для инсулина гларгин).

Пролонгированное действие препарата Левемир ФлексПен обусловлено выраженной самоассоциацией молекул инсулина детемир в месте инъекции и связыванием молекул препарата с альбумином посредством соединения с боковой жирнокислотной цепью. Инсулин детемир по сравнению с инсулином-изофан к периферическим тканям-мишеням поступает медленнее. Эти комбинированные механизмы замедленного распределения обеспечивают более воспроизводимый профиль абсорбции и действия препарата Левемир ФлексПен по сравнению с инсулином-изофан.

Продолжительность действия составляет до 24 часов в зависимости от дозы, что обеспечивает возможность однократного и двукратного ежедневного введения. При двукратном введении равновесная концентрация препарата достигается после введения 2–3 доз препарата. Для доз 0,2–0,4 ЕД/кг 50 % максимальный эффект препарата наступает в интервале от 3–4 часов до 14 часов после введения.

После подкожного введения наблюдался фармакодинамический ответ, пропорциональный введенной дозе (максимальный эффект, продолжительность действия, общий эффект).

Клиническая эффективность и безопасность

В длительных исследованиях были продемонстрированы низкие показатели вариабельности концентрации глюкозы плазмы натошак день ото дня при лечении пациентов препаратом Левемир ФлексПен в отличие от инсулина-изофан.

В длительных исследованиях у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших терапию базальным инсулином в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами, было продемонстрировано, что гликемический контроль (по показателю гликозилированного гемоглобина – HbA_{1c}) на фоне терапии препаратом Левемир ФлексПен, был сравним с таковым при лечении инсулином-изофан и инсулином гларгин и сопровождался низким приростом массы тела.

В исследованиях применение комбинированной терапии препарата Левемир ФлексПен и пероральных гипогликемических препаратов привело к снижению риска развития легкой ночной гипогликемии на 61–65 % в отличие от инсулина-изофан.

Было проведено открытое рандомизированное клиническое исследование с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа, не достигших целевых показателей гликемии на фоне терапии пероральными гипогликемическими препаратами. Исследование началось с 12-недельного подготовительного периода, во время которого пациенты получали комбинированную терапию лираглутидом в сочетании с метформином, и на фоне которой 61 % пациентов достигли показателя $HbA_{1c} < 7\%$. 39 % пациентов, не достигших целевых значений гликемии на фоне проведенной комбинированной терапии лираглутидом с метформином, были рандомизированы в две терапевтические группы для получения дальнейшего лечения. Пациентам одной из терапевтических групп, дополнительно к терапии лираглутидом с метформином, был назначен препарат Левемир ФлексПен в ежедневной однократной дозе; пациенты другой продолжали получать лираглутид в комбинации с метформином в течение последующих 52 недель. На протяжении этого периода терапевтическая группа, получавшая дополнительно к терапии лираглутидом с метформином ежедневную однократную инъекцию препарата Левемир ФлексПен, продемонстрировала дальнейшее снижение показателя HbA_{1c} с

исходных 7,6 % до уровня 7,1 % в конце 52-недельного периода, при отсутствии эпизодов тяжелой гипогликемии. При добавлении препарата Левемир ФлексПен к терапии лираглутидом сохранялось преимущество последнего в отношении статистически значимого уменьшения массы тела у пациентов.

Было проведено 26-недельное двойное слепое рандомизированное клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности добавления лираглутида (1,8 мг) по сравнению с плацебо к терапии базальным инсулином в комбинации с метформином или без него у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с недостаточным контролем гликемии. У этих пациентов добавление лираглутида приводило к более выраженному снижению уровня HbA_{1c} по сравнению с добавлением плацебо (до 6,93 % против 8,24 %), концентрации глюкозы в плазме крови натощак (до 7,20 ммоль/л против 8,13 ммоль/л) и массы тела (-3,47 кг против -0,43 кг). В обеих группах исходные значения этих показателей были одинаковыми. Частота наступления эпизодов легких гипогликемий была одинаковой, и ни в одной из групп не наблюдалось развития тяжелых гипогликемий.

В долгосрочных исследованиях (≥ 6 месяцев) с участием пациентов с сахарным диабетом 1 типа показатель концентрации глюкозы в плазме крови натощак был лучше на фоне лечения препаратом Левемир ФлексПен по сравнению с инсулином-изофан, назначаемым в базис/болюсной терапии. Гликемический контроль (HbA_{1c}) на фоне терапии препаратом Левемир ФлексПен был сравним с таковым при лечении инсулином-изофан, но с более низким риском развития ночной гипогликемии и отсутствием увеличения массы тела на фоне применения препарата Левемир ФлексПен.

Результаты клинических исследований по оценке базис-болюсного режима инсулинотерапии свидетельствуют о сопоставимой частоте развития гипогликемий в целом на фоне терапии препаратом Левемир ФлексПен и инсулином-изофан. Анализ развития ночных гипогликемий у пациентов с сахарным диабетом 1 типа продемонстрировал значительно более низкую частоту развития легких ночных гипогликемий на фоне применения препарата Левемир ФлексПен (когда пациент самостоятельно может устранить состояние гипогликемии, и когда гипогликемия подтверждена результатом измерения концентрации глюкозы в капиллярной крови менее 2,8 ммоль/л или результатом измерения концентрации глюкозы в плазме крови менее 3,1 ммоль/л), по сравнению с таковой при применении инсулина-изофан; при этом, между двумя исследуемыми препаратами не выявлено различий по частоте наступления эпизодов легких ночных гипогликемий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Профиль ночной гликемии является более плоским и ровным у препарата Левемир ФлексПен по сравнению с инсулином-изофан, что отражается в более низком риске развития ночной гипогликемии.

При применении препарата Левемир ФлексПен наблюдалась выработка антител. Однако этот факт никак не влияет на гликемический контроль.

Беременность

В проспективном, неинтервенционном, пострегистрационном исследовании безопасности беременные женщины с сахарным диабетом 1 или 2 типа, получавшие терапию препаратом Левемир ФлексПен (n=727, 680 живорожденных детей) или другие базальные инсулины (n=730, 668 живорожденных детей), находились под наблюдением на предмет исхода беременности.

Не наблюдалось статистически значимых различий между препаратом Левемир ФлексПен и другими базальными инсулинами со стороны компонентов конечной точки

пороков развития (искусственное прерывание беременности по причине серьезных врожденных пороков развития или незначительных врожденных пороков развития). Результаты исследования показали, что у женщин с уже существующим сахарным диабетом препарат Левемир ФлексПен не связан с повышением риска неблагоприятных исходов беременности по сравнению с другими базальными инсулинами.

Препарат Левемир ФлексПен был исследован в открытом, рандомизированном, контролируемом клиническом исследовании, в котором беременные женщины с сахарным диабетом 1 типа ($n=310$) на базис-болюсной терапии получали препарат Левемир ФлексПен ($n=152$) или инсулин-изофан ($n=158$) в качестве базального инсулина, при применении обоих препаратов в комбинации с препаратом НовоРapid.

Препарат Левемир ФлексПен был не менее эффективен, чем инсулин-изофан при оценке по показателю HbA_{1c} на 36-й неделе беременности, а снижение среднего показателя HbA_{1c} во время беременности было сходным при применении обоих видов лечения.

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Левемир ФлексПен у детей была изучена в ходе клинических исследований с участием в общей сложности 1045 детей в возрасте старше одного года с сахарным диабетом 1 типа.

Результаты этих исследований продемонстрировали, что гликемический контроль (HbA_{1c}) на фоне терапии препаратом Левемир ФлексПен был сравним с таковым при лечении инсулином-изофан и инсулином деглудек, при их назначении в базис-болюсной терапии, с пределом не меньшей эффективности 0,4 %. В исследовании, в котором сравнивали препарат Левемир ФлексПен и инсулин деглудек, для препарата Левемир ФлексПен частота возникновения эпизодов гипергликемии с кетозом была значительно выше: 1,09 и 0,68 эпизодов на пациенто-год экспозиции, соответственно.

Была отмечена более низкая частота развития ночной гипогликемии (на основании значений концентрации глюкозы в плазме, измеренных пациентами самостоятельно) и отсутствие прироста массы тела (стандартное отклонение для массы тела, скорректированной в соответствии с полом и возрастом пациента) на фоне лечения инсулином детемир, по сравнению с инсулином-изофан.

Образование антител на фоне длительного лечения препаратом Левемир ФлексПен оценивали в исследовании, включавшем детей в возрасте старше 2 лет. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что в течение первого года лечения на фоне приема препарата Левемир ФлексПен произошло увеличение титра антител к инсулину детемир; однако к концу второго года лечения титр антител к препарату Левемир ФлексПен снизился у пациентов до показателя, незначительно превышающего исходный на момент начала терапии препаратом Левемир ФлексПен. Таким образом, доказано, что образование антител у пациентов с сахарным диабетом на фоне лечения препаратом Левемир ФлексПен не оказывает отрицательного влияния на гликемический контроль и дозу инсулина детемир.

Данные по эффективности и безопасности у подростков с сахарным диабетом 2 типа были экстраполированы на основе данных, полученных для детей, подростков и взрослых с сахарным диабетом 1 типа и взрослых с сахарным диабетом 2 типа. Полученные результаты обосновывают применение препарата Левемир ФлексПен у подростков с сахарным диабетом 2 типа.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6–8 часов после введения.

При двукратном ежедневном режиме введения равновесные концентрации препарата в плазме крови достигаются после 2–3 введений. Внутрииндивидуальная вариабельность всасывания ниже у инсулина детемир по сравнению с другими базальными инсулинами.

Распределение

Средний объем распределения инсулина детемир (приблизительно 0,1 л/кг) указывает на то, что большая его часть циркулирует в крови.

Результаты исследований связывания белков *in vitro* и *in vivo* показывают отсутствие клинически значимых взаимодействий между инсулином детемир и жирными кислотами или другими препаратами, связывающимися с белками.

Биотрансформация

Инактивация инсулина детемир сходна с таковой у препаратов человеческого инсулина; все образующиеся метаболиты являются неактивными.

Элиминация

Терминальный период полувыведения после подкожной инъекции определяется степенью всасывания из подкожной ткани и составляет 5–7 часов в зависимости от дозы.

Линейность

При подкожном введении в диапазоне терапевтической дозы концентрации в плазме крови были пропорциональны введенной дозе (максимальная концентрация, степень всасывания).

Не выявлено фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия между лираглутидом и инсулином детемир в равновесном состоянии, при одновременном введении пациентам с сахарным диабетом 2 типа инсулина детемир в однократной дозе 0,5 ЕД/кг и лираглутида 1,8 мг.

Особые группы пациентов

Фармакокинетические свойства инсулина детемир были исследованы у детей младшего возраста (1–5 лет), детей (6–12 лет) и подростков (13–17 лет) и сравнены с фармакокинетическими свойствами у взрослых с сахарным диабетом 1 типа. Клинических различий в фармакокинетических свойствах между детьми младшего возраста, подростками и взрослыми выявлено не было.

Клинически значимых различий в фармакокинетике инсулина детемир между пожилыми и молодыми пациентами, или между пациентами с нарушениями функции почек и печени и здоровыми добровольцами, не выявлено.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования *in vitro* в человеческой клеточной линии, включая исследования по связыванию с рецепторами инсулина и ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста), показали, что инсулин детемир имеет низкое сродство к обоим рецепторам и мало влияет на рост клеток по сравнению с человеческим инсулином.

Доклинические данные, основанные на обычных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного

потенциала, токсического влияния на репродуктивную функцию, не выявили какой-либо опасности для человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Глицерол

Фенол

Метакрезол

Цинк (в виде цинка ацетата)

Динатрия гидрофосфата дигидрат

Натрия хлорид

Кислота хлороводородная (для коррекции pH)

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Перед вскрытием: 30 месяцев.

Используемая или переносимая в качестве запасной шприц-ручка с препаратом: срок хранения препарата составляет не более 6 недель при температуре ниже 30 °C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Перед вскрытием: хранить в холодильнике (2–8 °C), но не рядом с морозильной камерой. Не замораживать.

Используемая или переносимая в качестве запасной шприц-ручка с препаратом: хранить при температуре ниже 30 °C. Можно хранить в холодильнике (2–8 °C), но не рядом с морозильной камерой. Не замораживать

Для защиты от света хранить шприц-ручку с надетым колпачком

Левемир ФлексПен следует предохранять от воздействия избыточного тепла и света.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 3 мл препарата в картриджи из стекла I гидролитического класса, укупоренные колпачками с пробками из бромбутиловой резины/полиизопрена с одной стороны и поршнями из бромбутиловой резины с другой стороны. Картридж запаян в пластиковую мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций ФлексПен.

По 5 пластиковых мультидозовых одноразовых шприц-ручек для многократных инъекций ФлексПен вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Предварительно заполненная шприц-ручка Левемир ФлексПен предназначена для использования с одноразовыми иглами НовоФайн длиной до 8 мм.

Левемир ФлексПен позволяет вводить дозы от 1 до 60 ЕД с шагом в 1 ЕД.

Шприц-ручка ФлексПен имеет цветовой код, к ней прилагается подробная инструкция по применению.

Препарат Левемир ФлексПен предназначен только для индивидуального использования. Не допускается повторное заполнение картриджа шприц-ручки.

Нельзя применять препарат Левемир ФлексПен, если раствор перестал быть прозрачным и бесцветным.

Нельзя применять препарат Левемир ФлексПен, если он был заморожен.

Пациенту следует рекомендовать выбрасывать иглу после каждой инъекции.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

Инструкция для пациентов по применению препарата Левемир ФлексПен раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл

Внимательно прочтите эту инструкцию перед применением Левемир ФлексПен. Если Вы не будете соблюдать указания инструкции, Вы можете ввести недостаточную или слишком большую дозу инсулина, что может привести к слишком высокому или слишком низкому уровню сахара в крови.

ФлексПен – это предварительно заполненная инсулиновая шприц-ручка с дозатором. Вы можете выбирать дозы от 1 до 60 единиц с шагом в 1 единицу. Шприц-ручка ФлексПен разработана для использования с одноразовыми иглами НовоФайн длиной до 8 мм. В качестве меры предосторожности, всегда носите с собой запасную систему для введения инсулина на случай утери или повреждения Вашего Левемир ФлексПен.

Левемир ФлексПен



Игла (пример)



Хранение и уход

Шприц-ручка ФлексПен требует осторожного обращения.

В случае падения или сильного механического воздействия возможно повреждение шприц-ручки и вытекание инсулина. Это может стать причиной неправильной дозировки, что может привести к слишком высокому или слишком низкому уровню сахара.

Поверхность шприц-ручки ФлексПен можно очищать ватным тампоном, смоченным в спирте. Не погружайте шприц-ручку в жидкость, не мойте и не смазывайте ее, т.к. это может повредить механизм.

Не допускается повторное заполнение шприц-ручки ФлексПен.

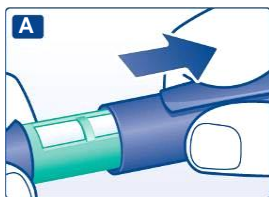
Подготовка препарата Левемир ФлексПен

Проверьте название и цвет этикетки шприц-ручки, чтобы убедиться, что в ней содержится правильный тип инсулина. Это особенно важно в том случае, если Вы применяете инсулины разного типа. Если Вы ошибочно введете другой тип инсулина, уровень сахара в крови может стать слишком высоким или низким.

Убедитесь, что раствор в картридже прозрачный и бесцветный.

A

Снимите колпачок со шприц-ручки.



В

Удалите защитную наклейку с новой одноразовой иглы.

Плотно навинтите иглу на шприц-ручку ФлексПен.



С

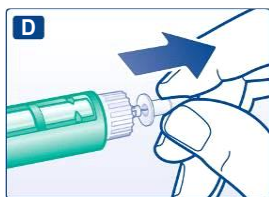
Снимите большой наружный колпачок с иглы, но не выбрасывайте его.



Д

Снимите и выбросьте внутренний колпачок иглы.

Никогда не пытайтесь надеть внутренний колпачок обратно на иглу. Вы можете уколаться.



⚠ Для каждой инъекции используйте новую иглу. Это уменьшает риск загрязнения, инфицирования, вытекания инсулина, закупорки игл и введения неправильной дозы препарата.

⚠ Будьте осторожны, не погните и не повредите иглу перед использованием.

Проверка поступления инсулина

Даже при правильном использовании шприц-ручки, перед каждой инъекцией в картридже может скапливаться небольшое количество воздуха. Во избежание попадания пузырька воздуха и обеспечения введения правильной дозы препарата:

Е

Наберите 2 ЕД препарата поворотом селектора дозы.



Е

Держа шприц-ручку ФлексПен иглой вверх, несколько раз слегка постучите по картриджу кончиком пальца, чтобы пузырьки воздуха переместились в верхнюю часть картриджа.



Г

Удерживая шприц-ручку иглой вверх, нажмите пусковую кнопку до упора. Селектор дозы возвратится к нулю.

На конце иглы должна появиться капля инсулина. Если этого не произошло, замените иглу и повторите процедуру, но не более 6 раз.

Если капля инсулина на конце иглы так и не появилась, это указывает на то, что шприц-ручка неисправна. Используйте новую шприц-ручку.





- ⚠ Перед каждой инъекцией убедитесь в том, что на конце иглы появилась капля инсулина. Это гарантирует поступление инсулина. Если капля инсулина не появилась, доза не будет введена, даже если селектор дозы будет двигаться. Это может указывать на то, что игла закупорена или повреждена.
- ⚠ Перед каждой инъекцией проверяйте поступление инсулина. Если Вы не будете проверять поступление инсулина, Вы можете ввести недостаточную дозу инсулина или не ввести его совсем, что может привести к слишком высокому уровню сахара в крови.

Установка дозы

Убедитесь, что селектор дозы установлен в положение «0».

Н

Поворотом селектора дозы наберите количество единиц, необходимое Вам для инъекции.

Доза может регулироваться вращением селектора дозы в любом направлении до тех пор, пока правильная доза не будет установлена напротив указателя дозы. При вращении селектора дозы соблюдайте осторожность, чтобы случайно не нажать на пусковую кнопку, во избежание выброса дозы инсулина.

Невозможно установить дозу, превышающую количество единиц, оставшихся в картридже.



- ⚠ Перед инъекцией всегда проверяйте, какое количество единиц инсулина Вы набрали по селектору дозы и указателю дозы.
- ⚠ Не считайте щелчки шприц-ручки. Если Вы установите и введете неправильную дозу, уровень сахара в крови может стать слишком высоким или низким. Шкала остатка инсулина показывает приблизительное количество оставшегося в шприц-ручке инсулина, поэтому ее нельзя использовать для отмеривания дозы инсулина.

Введение инсулина

Введите иглу под кожу, используя технику инъекции, рекомендованную врачом или медицинской сестрой.

I

Чтобы сделать инъекцию, нажмите пусковую кнопку до упора, пока напротив указателя дозы не появится «0». Будьте внимательны: при введении препарата следует нажимать только на пусковую кнопку.

При повороте селектора дозы инсулин не будет введен.

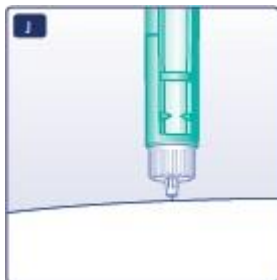


J

После инъекции оставляйте иглу под кожей не менее 6 секунд, удерживая пусковую кнопку полностью нажатой. Это обеспечит введение полной дозы инсулина.

Извлеките иглу из-под кожи и отпустите пусковую кнопку.

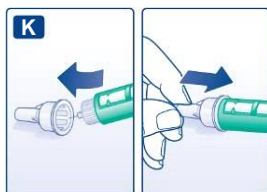
Убедитесь в том, что после инъекции селектор дозы вернулся к нулю. Если селектор дозы остановился до того, как показал «0», полная доза инсулина не была введена, что может привести к слишком высокому уровню сахара в крови.



К

Направьте иглу в большой наружный колпачок иглы, не трогая колпачок. Когда игла войдет внутрь, полностью наденьте колпачок и отвинтите иглу.

Выбросьте иглу, соблюдая меры предосторожности, и наденьте колпачок на шприц-ручку.



- ▲ Удаляйте иглу после каждой инъекции и храните Левемир ФлексПен с отсоединенной иглой. Это уменьшает риск загрязнения, инфицирования, вытекания инсулина, закупорки игл и введения неправильной дозы препарата.

Важная информация

- ▲ Лица, осуществляющие уход за пациентом, должны обращаться с использованными иглами с особой осторожностью, чтобы уменьшить риск случайных уколов и перекрестного инфицирования.
- ▲ Выбрасывайте использованный ФлексПен с отсоединенной иглой.
- ▲ Никогда не передавайте свою шприц-ручку и иглы к ней другим лицам. Это может привести к перекрестному инфицированию.
- ▲ Никогда не передавайте свою шприц-ручку другим лицам. Ваш препарат может нанести вред их здоровью.
- ▲ Всегда храните шприц-ручку и иглы в недоступном для всех и, в особенности, для детей месте.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Дания

Ново Нордиск А/С

Ново Алле, ДК-2880 Багсваерд

Тел.: +45 4444 8888

Факс: +45 4443 9400

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь

ООО «Ново Нордиск»

123112, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Пресненский, наб. Пресненская, д. 10

Тел.: (495) 956-11-32, 8 (800) 250 21 17;

e-mail: eaeu-safety@novonordisk.com

Республика Казахстан, Республика Армения

ТОО «Ново Нордиск Казахстан»

050022, г. Алматы, Бостандыкский район, Проспект Абая, д. 42, Бизнес центр «BAYKONYR», 7 этаж

Тел: +7 (727) 330 77 88

e-mail: eaeu-safety@novonordisk.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Левемир ФлексПен доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).