

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТАЛевемир® ФлексПен®

раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл

Ново Нордиск А/С, Дания

Регистрационный номер: ЛС-000596 от 11.01.2010

Изменение № 4

Дата внесения Изменения « ____ » 160622 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Фармакологические свойства</p> <p>Фармакодинамика</p> <p><i>Механизм действия</i></p> <p>Препарат Левемир® производится методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма <i>Saccharomyces cerevisiae</i>. Является растворимым базальным аналогом человеческого инсулина пролонгированного действия с плоским профилем действия.</p> <p>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-</p>	<p>Фармакологические свойства</p> <p>Фармакодинамика</p> <p><i>Механизм действия</i></p> <p>Препарат Левемир® ФлексПен® производится методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма <i>Saccharomyces cerevisiae</i>. Является растворимым базальным аналогом человеческого инсулина пролонгированного действия с плоским профилем действия.</p> <p>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</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>изофан и 0,130 для инсулина гларгин).</p> <p>Пролонгированное действие препарата Левемир® 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® по сравнению с инсулином-изофан.</p> <p>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.</p> <p>После подкожного введения наблюдался фармакодинамический ответ, пропорциональный введённой дозе</p>	<p>составляет 0,053, 0,209- для инсулина-изофан и 0,130 для инсулина гларгин).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>После подкожного введения наблюдался фармакодинамический ответ, пропорциональный введённой дозе</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>(максимальный эффект, продолжительность действия, общий эффект).</p> <p>В длительных исследованиях были продемонстрированы низкие показатели variability концентрации глюкозы плазмы натощак день ото дня при лечении пациентов препаратом Левемир® в отличие от инсулина-изофан.</p> <p>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®, был сравним с таковым при лечении инсулином-изофан и инсулином гларгин и сопровождался низким приростом массы тела.</p> <p>В исследованиях применение комбинированной терапии препарата Левемир® и пероральных гипогликемических препаратов привело к снижению риска развития лёгкой ночной гипогликемии на 61-65% в отличие от инсулина-изофан.</p> <p>Было проведено открытое рандомизированное клиническое</p>	<p>(максимальный эффект, продолжительность действия, общий эффект).</p> <p>В длительных исследованиях были продемонстрированы низкие показатели variability концентрации глюкозы плазмы натощак день ото дня при лечении пациентов препаратом Левемир® ФлексПен® в отличие от инсулина-изофан.</p> <p>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.</p> <p>В исследованиях применение комбинированной терапии препарата Левемир® ФлексПен® и пероральных гипогликемических препаратов привело к снижению риска развития лёгкой ночной гипогликемии на 61-65% в отличие от инсулина-изофан.</p> <p>Было проведено открытое рандомизированное клиническое</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>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 проведённой 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® 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®, продемонстрировала</p>	<p>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 проведённой 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®,</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>дальнейшее снижение показателя HbA_{1c} с исходных 7,6% до уровня 7,1% в конце 52-недельного периода, при отсутствии эпизодов тяжёлой гипогликемии. При добавлении препарата Левемир® к терапии лираглутидом сохранялось преимущество последнего в отношении статистически значимого уменьшения массы тела у пациентов.</p> <p>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 лёгких гипогликемий была одинаковой, и ни в одной из групп не наблюдалось развития тяжёлых</p>	<p>продемонстрировала дальнейшее снижение показателя HbA_{1c} с исходных 7,6% до уровня 7,1% в конце 52-недельного периода, при отсутствии эпизодов тяжёлой гипогликемии. При добавлении препарата Левемир® ФлексПен® к терапии лираглутидом сохранялось преимущество последнего в отношении статистически значимого уменьшения массы тела у пациентов.</p> <p>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 лёгких гипогликемий была одинаковой, и ни в одной из групп не</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>гипогликемий.</p> <p>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® по сравнению с инсулином-изофан, назначаемым в базис/болюсной терапии. Гликемический контроль (HbA_{1c}) на фоне терапии препаратом Левемир® 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®.</p> <p>Результаты клинических исследований по оценке базис-болюсного режима инсулинотерапии, свидетельствуют о сопоставимой частоте развития гипогликемий в целом на фоне терапии препаратом Левемир® и инсулином-изофан. Анализ развития ночных гипогликемий у пациентов с сахарным диабетом 1 типа продемонстрировал значительно более низкую частоту развития лёгких ночных гипогликемий на фоне применения препарата Левемир® (когда пациент самостоятельно может устранить состояние гипогликемии, и когда гипогликемия подтверждена результатом</p>	<p>наблюдалось развития тяжёлых гипогликемий.</p> <p>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®.</p> <p>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 лёгких ночных гипогликемий на фоне применения препарата Левемир® ФлексПен® (когда</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>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 лёгких ночных гипогликемий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.</p> <p>Профиль ночной гликемии является более плоским и ровным у препарата Левемир® по сравнению с инсулином-изофан, что отражается в более низком риске развития ночной гипогликемии.</p> <p>При применении препарата Левемир® наблюдалась выработка антител. Однако этот факт никак не влияет на гликемический контроль.</p> <p><i>Беременность</i></p> <p>В ходе рандомизированного контролируемого клинического исследования, включающего 310 беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа, проводилась оценка эффективности и безопасности препарата Левемир® в базис-болюсном режиме терапии (152 пациентки), по сравнению с инсулином-изофан (158 пациенток), в комбинации с инсулином аспарт, применяемым в качестве</p>	<p>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 лёгких ночных гипогликемий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.</p> <p>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.</p> <p>При применении препарата Левемир® ФлексПен® наблюдалась выработка антител. Однако этот факт никак не влияет на гликемический контроль.</p> <p><i>Беременность</i></p> <p>В проспективном, неинтервенционном, пострегистрационном исследовании безопасности беременные женщины с сахарным диабетом 1 или 2 типа, получавшие терапию препаратом Левемир® ФлексПен® (n=727, 680 живорождённых детей) или другие базальные инсулины</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>прандиального инсулина.</p> <p>Результаты исследования показали, что у пациенток, получавших препарат Левемир®, отмечено схожее, по сравнению с группой, получающей инсулин-изофан, снижение показателя HbA_{1c} на 36 неделе беременности. Группа пациенток, получавших терапию препаратом Левемир®, и группа, получавшая терапию инсулином-изофан, на протяжении всего периода беременности демонстрировали сходство по общему профилю HbA_{1c}.</p> <p>Целевой уровень HbA_{1c} ≤ 6,0% на 24 и 36 неделе беременности был достигнут у 41% пациенток в группе терапии препаратом Левемир® и у 32% пациенток в группе терапии инсулином-изофан.</p> <p>Концентрация глюкозы натощак на сроках беременности 24 и 36 недель была статистически значимо ниже в той группе женщин, которая принимала препарат Левемир®, по сравнению с группой, получавшей терапию инсулином-изофан.</p> <p>В течение всего периода беременности не было выявлено статистически значимых различий между пациентками, получавшими препарат Левемир® и инсулин-изофан, по частоте развития эпизодов гипогликемий.</p> <p>Обе группы беременных женщин,</p>	<p>(n=730, 668 живорождённых детей), находились под наблюдением на предмет исхода беременности.</p> <p>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 серьёзных врождённых пороков развития или незначительных врождённых 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.</p> <p>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 НовоРапид®.</p> <p>Препарат Левемир® ФлексПен® был не</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>получавшие лечение препаратом Левемир® и инсулином-изофан, продемонстрировали аналогичные результаты по частоте наступления у них нежелательных явлений в течение всего периода беременности; однако выявлено, что в количественном отношении частота наступления серьёзных нежелательных явлений у пациенток в течение всего срока беременности (61 (40%) против 49 (31%)), у детей в течение периода внутриутробного развития и после рождения (36 (24%) против 32 (20%)) была выше в группе лечения препаратом Левемир® по сравнению с группой терапии инсулином-изофан.</p> <p>Количество живорождённых детей от матерей, которые забеременели уже после того, как были рандомизированы в терапевтические группы для получения лечения одним из исследуемых препаратов, составило 50 (83%) в группе лечения препаратом Левемир® и 55 (89%) в группе лечения инсулином-изофан.</p> <p>Количество детей, родившихся с врождёнными пороками развития, составило 4 (5%) в группе лечения препаратом Левемир® и 11 (7%) в группе лечения инсулином-изофан. Из них серьёзные врождённые пороки развития отмечены у 3 (4%) детей в группе лечения</p>	<p>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.</p> <p><i>Дети и подростки</i></p> <p>Эффективность и безопасность применения препарата Левемир® ФлексПен® у детей была изучена в ходе клинических исследований с участием в общей сложности 1045 детей и подростков в возрасте старше одного года с сахарным диабетом 1 типа.</p> <p>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</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>препаратом Левемир® и 3 (2%) в группе лечения инсулином-изофан.</p> <p><i>Дети и подростки</i></p> <p>Эффективность и безопасность применения препарата Левемир® у детей была изучена в ходе клинических исследований с участием в общей сложности 1045 детей и подростков в возрасте старше одного года с сахарным диабетом 1 типа.</p> <p>Результаты этих исследований продемонстрировали, что гликемический контроль (HbA_{1c}) на фоне терапии препаратом Левемир® был сравним с таковым при лечении инсулином-изофан и инсулином деглудек, при их назначении в базис-болусной терапии, с пределом не меньшей эффективности 0,4%. В исследовании, в котором сравнивали препарат Левемир® и инсулин деглудек, для препарата Левемир® частота возникновения эпизодов гипергликемии с кетозом была значительно выше: 1,09 и 0,68 эпизодов на пациенто-год экспозиции, соответственно.</p> <p>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</p>	<p>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.</p> <p>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 приёма 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</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>массы тела, скорректированной в соответствии с полом и возрастом пациента) на фоне лечения инсулином детемир, по сравнению с инсулином-изофан.</p> <p>Образование антител на фоне долговременного лечения препаратом Левемир® 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 приёма препарата Левемир® произошло увеличение титра антител к инсулину детемир; однако к концу второго года лечения титр антител к препарату Левемир® снизился у пациентов до показателя, незначительно превышающего исходный на момент начала терапии препаратом Левемир®. Таким образом, доказано, что образование антител у пациентов с сахарным диабетом на фоне лечения препаратом Левемир® не оказывает отрицательного влияния на гликемический контроль и дозу инсулина детемир.</p> <p>Данные по эффективности и безопасности у подростков с сахарным диабетом 2 типа были экстраполированы на основе данных, полученных для детей, подростков и</p>	<p>инсулина детемир.</p> <p>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.</p> <p>Фармакокинетика</p> <p><i>Абсорбция</i></p> <p>Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6-8 часов после введения.</p> <p>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.</p> <p><i>Распределение</i></p> <p>Средний объём распределения инсулина детемир (приблизительно 0,1 л/кг) указывает на то, что большая его часть циркулирует в крови.</p> <p>Результаты исследований связывания белков <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> показывают</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>взрослых с сахарным диабетом 1 типа и взрослых с сахарным диабетом 2 типа. Полученные результаты обосновывают применение препарата Левемир® у подростков с сахарным диабетом 2 типа.</p> <p>Фармакокинетика</p> <p><i>Абсорбция</i></p> <p>Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6-8 часов после введения.</p> <p>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.</p> <p><i>Распределение</i></p> <p>Средний объём распределения инсулина детемир (приблизительно 0,1 л/кг) указывает на то, что большая его часть циркулирует в крови.</p> <p>Результаты исследований связывания белков <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> показывают отсутствие клинически значимых взаимодействий между инсулином детемир и жирными кислотами или другими препаратами, связывающимися с белками.</p> <p><i>Метаболизм</i></p> <p>Инактивация инсулина детемир сходна с</p>	<p>отсутствие клинически значимых взаимодействий между инсулином детемир и жирными кислотами или другими препаратами, связывающимися с белками.</p> <p><i>Метаболизм</i></p> <p>Инактивация инсулина детемир сходна с таковой у препаратов человеческого инсулина; все образующиеся метаболиты являются неактивными.</p> <p><i>Выведение</i></p> <p>Терминальный период полувыведения после подкожной инъекции определяется степенью всасывания из подкожной ткани и составляет 5-7 часов в зависимости от дозы.</p> <p><i>Линейность</i></p> <p>При подкожном введении в диапазоне терапевтической дозы концентрации в плазме крови были пропорциональны введённой дозе (максимальная концентрация, степень всасывания).</p> <p>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.</p> <p><i>Особые группы пациентов</i></p> <p>Фармакокинетические свойства инсулина</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>таковой у препаратов человеческого инсулина; все образующиеся метаболиты являются неактивными.</p> <p><i>Выведение</i></p> <p>Терминальный период полувыведения после подкожной инъекции определяется степенью всасывания из подкожной ткани и составляет 5-7 часов в зависимости от дозы.</p> <p><i>Линейность</i></p> <p>При подкожном введении в диапазоне терапевтической дозы концентрации в плазме крови были пропорциональны введённой дозе (максимальная концентрация, степень всасывания).</p> <p>Клинически значимых межполовых различий в фармакокинетике инсулина детемир выявлено не было.</p> <p>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.</p> <p><i>Особые группы пациентов</i></p> <p>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</p>	<p>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.</p> <p>Клинических различий в фармакокинетических свойствах между детьми младшего возраста, подростками и взрослыми выявлено не было.</p> <p>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.</p> <p><i>Данные доклинических исследований безопасности</i></p> <p>Исследования <i>in vitro</i> 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.</p> <p>Доклинические данные, основанные на обычных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>фармакокинетическими свойствами у взрослых с сахарным диабетом 1 типа. Клинических различий в фармакокинетических свойствах между детьми младшего возраста, подростками и взрослыми выявлено не было.</p> <p>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.</p> <p><i>Данные доклинических исследований безопасности</i></p> <p>Исследования <i>in vitro</i> 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.</p> <p>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.</p>	<p>потенциала, токсического влияния на репродуктивную функцию, не выявили какой-либо опасности для человека.</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>Применение при беременности и в период грудного вскармливания</p> <p><i>Беременность</i></p> <p>При применении препарата Левемир® ФлексПен® во время беременности следует учитывать, насколько преимущества его применения перевешивают возможный риск.</p> <p>Одно из рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа, в ходе которого изучались эффективность и безопасность комбинированной терапии препаратом Левемир® ФлексПен® с инсулином аспарт (152 беременных), по сравнению с терапией инсулином-изофан в сочетании с инсулином аспарт (158 беременных), не выявило различий в общем профиле безопасности во время беременности, в исходах беременности или здоровье плода и новорождённого (см. раздел <i>Фармакологические свойства</i>).</p> <p>Дополнительные данные по эффективности и безопасности лечения препаратом Левемир® ФлексПен®, полученные приблизительно от 300 беременных женщин в период постмаркетингового применения, свидетельствуют об отсутствии нежелательных побочных</p>	<p>Применение при беременности и в период грудного вскармливания</p> <p><i>Беременность</i></p> <p>Применение инсулина детемир у беременных женщин с сахарным диабетом было исследовано в клиническом исследовании и в проспективном неинтервенционном пострегистрационном исследовании безопасности (см. раздел <i>Фармакодинамика</i>). 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/ новорождённого. Во время беременности может быть рассмотрено лечение инсулином детемир при наличии клинической необходимости.</p> <p>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.</p> <p><i>Период грудного вскармливания</i></p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>эффектов инсулина детемир, приводящих к возникновению врождённых пороков развития и мальформативной или фето/неонатальной токсичности.</p> <p>Исследования репродуктивной функции у животных не выявили токсического действия препарата на репродуктивную систему (см. раздел <i>Фармакологические свойства</i>).</p> <p>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.</p> <p><i>Период грудного вскармливания</i></p> <p>Неизвестно, проникает ли инсулин детемир в грудное молоко человека. Предполагается, что инсулин детемир не влияет на метаболические реакции в организме новорождённых/ младенцев в период грудного вскармливания, поскольку он относится к группе пептидов, которые легко расщепляются в пищеварительном тракте на аминокислоты и усваиваются организмом.</p>	<p>Неизвестно, проникает ли инсулин детемир в грудное молоко человека.</p> <p>Предполагается, что инсулин детемир не влияет на метаболические реакции в организме новорождённых/ младенцев в период грудного вскармливания, поскольку он относится к группе пептидов, которые легко расщепляются в пищеварительном тракте на аминокислоты и усваиваются организмом.</p> <p>У женщин в период грудного вскармливания может потребоваться коррекция дозы инсулина.</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>У женщин в период грудного вскармливания может потребоваться коррекция дозы инсулина.</p>	
<p>Особые указания</p> <p>Препарат Левемир® ФлексПен® является растворимым базальным аналогом инсулина, обладающим пролонгированным действием (до 24 часов).</p> <p>В отличие от других препаратов инсулина, базис-болюсная терапия препаратом Левемир® ФлексПен® не приводит к увеличению массы тела.</p> <p>Лечение лекарственным препаратом Левемир® ФлексПен® обеспечивает меньшее увеличение массы тела, по сравнению с применением инсулина-изофан и инсулина гларгин.</p> <p>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.</p> <p>По сравнению с другими инсулинами, в частности, с инсулином-изофан, меньший риск наступления эпизодов лёгкой ночной гипогликемии позволяет более интенсивно проводить подбор дозы с целью достижения целевого показателя глюкозы крови при проведении лечения препаратом</p>	<p>Особые указания</p> <p>Препарат Левемир® ФлексПен® является растворимым базальным аналогом инсулина, обладающим пролонгированным действием (до 24 часов).</p> <p>В отличие от других препаратов инсулина, базис-болюсная терапия препаратом Левемир® ФлексПен® не приводит к увеличению массы тела.</p> <p>Лечение лекарственным препаратом Левемир® ФлексПен® обеспечивает меньшее увеличение массы тела, по сравнению с применением инсулина-изофан и инсулина гларгин.</p> <p>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.</p> <p>По сравнению с другими инсулинами, в частности, с инсулином-изофан, меньший риск наступления эпизодов лёгкой ночной гипогликемии позволяет более интенсивно проводить подбор дозы с целью достижения целевого показателя глюкозы крови при проведении лечения препаратом</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>Левемир® ФлексПен® в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами.</p>	<p>Левемир® ФлексПен® в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами.</p>
<p>Препарат Левемир® ФлексПен® обеспечивает лучший гликемический контроль (на основании измерения концентрации глюкозы плазмы натощак) по сравнению с применением инсулина-изофан.</p>	<p>Препарат Левемир® ФлексПен® обеспечивает лучший гликемический контроль (на основании измерения концентрации глюкозы плазмы натощак) по сравнению с применением инсулина-изофан.</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p><i>Гипергликемия</i></p>	<p><i>Гипергликемия</i></p>
<p>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, учащённое 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</p>	<p>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, учащённое 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</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>соответствующего лечения гипергликемия приводит к развитию диабетического кетоацидоза и может привести к смерти.</p> <p>Гипогликемия</p> <p>При пропуске приёма пищи или незапланированной интенсивной физической нагрузке у пациента может развиваться гипогликемия. У детей следует тщательно подбирать дозу инсулина (особенно при базально-болюсном режиме) с учётом потребления пищи и физической активности для минимизации риска развития гипогликемии.</p> <p>Гипогликемия может развиваться, если введена слишком высокая по отношению к потребности пациента доза инсулина (см. разделы <i>Побочное действие</i> и <i>Передозировка</i>).</p> <p>После компенсации углеводного обмена (например, при интенсифицированной инсулинотерапии), у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чём пациенты должны быть проинформированы. Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении сахарного диабета.</p> <p>Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно повышают</p>	<p>соответствующего лечения гипергликемия приводит к развитию диабетического кетоацидоза и может привести к смерти.</p> <p>Гипогликемия</p> <p>При пропуске приёма пищи или незапланированной интенсивной физической нагрузке у пациента может развиваться гипогликемия. У детей следует тщательно подбирать дозу инсулина (особенно при базально-болюсном режиме) с учётом потребления пищи и физической активности для минимизации риска развития гипогликемии.</p> <p>Гипогликемия может развиваться, если введена слишком высокая по отношению к потребности пациента доза инсулина (см. разделы <i>Побочное действие</i> и <i>Передозировка</i>).</p> <p>После компенсации углеводного обмена (например, при интенсифицированной инсулинотерапии), у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чём пациенты должны быть проинформированы. Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении сахарного диабета.</p> <p>Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно повышают</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>потребность организма в инсулине. Коррекция дозы препарата может также потребоваться при наличии у пациента сопутствующих заболеваний почек, печени или нарушений функции надпочечников, гипофиза или щитовидной железы.</p> <p>Перевод пациента с других препаратов инсулина</p> <p>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.</p> <p>Реакции в месте введения</p> <p>Как и при лечении другими препаратами инсулина, могут развиваться реакции в месте введения, что проявляется болью, покраснением, крапивницей, воспалением,</p>	<p>потребность организма в инсулине. Коррекция дозы препарата может также потребоваться при наличии у пациента сопутствующих заболеваний почек, печени или нарушений функции надпочечников, гипофиза или щитовидной железы.</p> <p>Перевод пациента с других препаратов инсулина</p> <p>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.</p> <p>Реакции в месте введения</p> <p>Как и при лечении другими препаратами инсулина, могут развиваться реакции в месте введения, что проявляется болью, покраснением, крапивницей, воспалением,</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>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®.</p>	<p>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®.</p>
<p><i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i></p>	<p><i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i></p>
<p>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 изменения 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 мониторинг концентрации глюкозы крови, и при необходимости проведение коррекции дозы ПГПП</p>	<p>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 поражённой области на инъекцию в нормальную ткань. После изменения места инъекции рекомендуется контроль концентрации глюкозы крови, и при необходимости проведение коррекции дозы гипогликемических препаратов.</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p><i>Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина</i></p> <p>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 отёков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить.</p>	<p><i>Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина</i></p> <p>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 отёков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить.</p>
<p><i>Предотвращение случайного перепутывания препаратов инсулина</i></p> <p>Следует проинструктировать пациента о необходимости перед каждой инъекцией проверять маркировку на этикетке во избежание случайного перепутывания</p>	<p><i>Предотвращение случайного перепутывания препаратов инсулина</i></p> <p>Следует проинструктировать пациента о необходимости перед каждой инъекцией проверять маркировку на этикетке во избежание случайного перепутывания</p>

Старая редакция	Новая редакция
Левемир® и другого инсулина.	препарата Левемир® ФлексПен® и другого инсулина.

Старший специалист по регистрации
медицинской продукции
ООО «Ново Нордиск»



А.Г. Гуржиева