

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Левемир® ФлексПен®

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛС-000596 - 111017
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛС-000596

Торговое наименование: Левемир® ФлексПен®

Международное непатентованное наименование: Инсулин детемир

Лекарственная форма: Раствор для подкожного введения

Состав:

В 1 мл препарата содержится:

действующее вещество: инсулин детемир - 100 ЕД (14,2 мг);

вспомогательные вещества: глицерол, фенол, метакрезол, цинк (в виде цинка ацетата), натрия гидрофосфата дигидрат, натрия хлорид, кислота хлористоводородная, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Одна шприц-ручка содержит 3 мл раствора, эквивалентного 300 ЕД.

1 единица инсулина детемир содержит 0,142 мг бессолевого инсулина детемир. 1 единица инсулина детемир (ЕД) соответствует 1 единице человеческого инсулина (МЕ).

Описание

Прозрачный, бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Гипогликемическое средство, аналог человеческого инсулина длительного действия.

Код АТХ А10АЕ05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат Левемир® производится методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*. 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® 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.

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 введённой дозе (максимальный эффект, продолжительность действия, общий эффект).

В длительных исследованиях были продемонстрированы низкие показатели вариабельности концентрации глюкозы плазмы натощак день ото дня при лечении пациентов препаратом Левемир® 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®, был сравним с таковым при лечении инсулином-изофан и инсулином гларгин и сопровождался низким приростом массы тела.

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.

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 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 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.

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 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® 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®.

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 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.

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.

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

Беременность

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 прандиального инсулина.

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}.

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.

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.

В течение всего периода беременности не было выявлено статистически значимых различий между пациентками, получавшими препарат Левемир® и инсулин-изофан, по частоте развития эпизодов гипогликемий.

Обе группы беременных женщин, 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.

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.

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 препаратом Левемир® и 3 (2%) в группе лечения инсулином-изофан.

Дети и подростки

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.

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-болюсной 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.

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® 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.

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® у подростков с сахарным диабетом 2 типа.

Фармакокинетика

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 объём 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.

Метаболизм

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

Выведение

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 введённой дозе (максимальная концентрация, степень всасывания).

Клинически значимых межполовых различий в фармакокинетике инсулина детемир выявлено не было.

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.

Данные доклинических исследований 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.

Показания к применению

Сахарный диабет у взрослых, подростков и детей старше 1 года.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к инсулину детемир или любому из вспомогательных компонентов препарата.

Не рекомендуется применять препарат Левемир® ФлексПен® у детей до 1 года, т.к. клинические исследования у детей младше 1 года не проводились.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

При применении препарата Левемир® ФлексПен® во время беременности следует учитывать, насколько преимущества его применения перевешивают возможный риск.

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 *Фармакологические свойства*).

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 эффектов инсулина детемир, приводящих к возникновению врождённых пороков развития и мальформативной или фето/неонатальной токсичности.

Исследования репродуктивной функции у животных не выявили токсического действия препарата на репродуктивную систему (см. раздел *Фармакологические свойства*).

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.

Период грудного вскармливания

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.

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

Способ применения и дозы

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 ГПП-1.

Дозы

В комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами или в добавление к агонистам рецепторов ГПП-1 у взрослых пациентов рекомендуется применять Левемир® ФлексПен® один 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® рекомендовано снижать дозу препарата Левемир® 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)
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 печёночной недостаточностью следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина детемир индивидуально.

Дети и подростки

Препарат Левемир® можно применять для лечения подростков и детей старше 1 года (см. раздел *Фармакологические свойства*). При переходе с базального инсулина на препарат Левемир® следует в каждом отдельном случае рассмотреть необходимость снижения дозы базального и болюсного инсулина для минимизации риска развития гипогликемии (см. раздел *Особые указания*).

Безопасность и эффективность препарата Левемир® у детей младше 1 года не изучалась. Данных нет.

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 *Особые указания*).

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

Возможно, потребуется коррекция сопутствующей гипогликемической терапии (доза и время введения короткодействующих препаратов инсулина или доза пероральных гипогликемических препаратов).

Способ применения

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

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. Как и при применении других препаратов инсулина, длительность действия зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности.

Побочное действие

Побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, применяющих препарат Левемир®, в основном развиваются вследствие фармакологического эффекта инсулина. Доля пациентов, получающих лечение и у которых ожидается развитие побочных реакций, оценивается как 12%.

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

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

Реакции в местах введения могут наблюдаться чаще при лечении препаратом Левемир®, 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 отёки. 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.

Перечень побочных реакций представлен в таблице.

Все представленные ниже побочные реакции, основанные на данных, полученных в ходе клинических исследований, распределены по группам согласно частоте развития в соответствии с MedDRA и системами органов. Частота развития побочных реакций определена как: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто - Аллергические реакции, потенциально аллергические реакции, крапивница, кожная сыпь, высыпания на коже*
	Очень редко - Анафилактические реакции*
Нарушения со стороны обмена веществ 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*
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто - Реакции в местах введения
	Нечасто - Отёки

* См. «Описание отдельных побочных реакций»

Описание отдельных побочных реакций:

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

При применении препарата Левемир® 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 трёх клинических исследований, показали частое развитие побочных реакций при применении препарата Левемир® 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 отёк, затруднения дыхания, учащённое сердцебиение, снижение артериального давления) встречаются очень редко, но являются потенциально опасными для жизни.

Гипогликемия

Гипогликемия является наиболее часто встречающейся побочной реакцией. Она может развиваться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине. Тяжёлая 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, учащённое сердцебиение.

Липодистрофия

Липодистрофия (в том числе липогипертрофия, липоатрофия) может развиваться в месте инъекции. Соблюдение правил смены места инъекции в пределах одной анатомической области сокращает риск развития данной побочной реакции.

Передозировка

Определённой дозы, необходимой для передозировки инсулина не установлено, однако гипогликемия может развиваться постепенно, если была введена слишком высокая по сравнению с потребностью пациента доза препарата.

- Лёгкую 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 декстрозы (глюкозы) (может вводить только медицинский работник). Также необходимо внутривенно вводить декстрозу 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Имеется ряд лекарственных средств, которые влияют на метаболизм глюкозы.

Потребность в инсулине могут уменьшать:

Пероральные гипогликемические препараты, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (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.

Несовместимость

Некоторые лекарственные средства, например, содержащие тиоловую или сульфитную группы, при добавлении к препарату Левемир® ФлексПен®, могут вызывать разрушение инсулина детемир. Левемир® ФлексПен® не следует добавлять в инфузионные растворы.

Этот препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

Особые указания

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 лёгкой 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.

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, 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 соответствующего лечения гипергликемия приводит к развитию диабетического кетоацидоза и может привести к смерти.

Гипогликемия

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.

Гипогликемия может развиваться, если введена слишком высокая по отношению к потребности пациента доза инсулина (см. разделы *Побочное действие* и *Передозировка*).

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.

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, гипофиза 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®.

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 отёков. 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 Левемир® и другого инсулина.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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.

Указания по применению препарата

Предварительно заполненная шприц-ручка Левемир® ФлексПен® предназначена для использования с одноразовыми иглами НовоФайн® или НовоТвист® 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.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл.

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.

По 5 пластиковых мультидозовых одноразовых шприц-ручек для многократных инъекций вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

30 месяцев. Не применять по истечении срока годности, указанного на этикетке шприц-ручки и упаковке.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить при температуре от 2°C до 8°C (в холодильнике), но не рядом с морозильной камерой. Не замораживать.

Для защиты от света храните ФлексПен® с надетым колпачком.

Левемир® ФлексПен® следует предохранять от воздействия избыточного тепла и света.

Используемую или переносимую в качестве запасной шприц-ручку с препаратом не хранить в холодильнике. Хранить в течение 6 недель при температуре не выше 30°C.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

Ново Нордиск А/С, Ново Алле, ДК-2880 Багсваерд, Дания

www.novonordisk.com

Производитель, осуществляющий одну или несколько стадий производства:

Ново Нордиск А/С, Ново Алле, ДК-2880 Багсваерд, Дания

Ново Нордиск А/С, Халлас Алле, ДК-4400 Калундборг, Дания

Ново Нордиск А/С, Бреннум Парк, ДК-3400 Хиллерод, Дания

Ново Нордиск Продукао Фармасьютика до Бразил Лтда., Авенида "С", 1413 Дистрито Индустриал, Монтеc Кларос, Минас Гераис, Бразилия

Ново Нордиск Продакшн САС, 45 авеню д'Орлеанс, 28000 Шартр, Франция

Выпускающий контроль качества:

Ново Нордиск А/С, Ново Алле, ДК-2880 Багсваерд, Дания

В случае упаковки на ООО «Ново Нордиск», Россия в инструкции по применению указывают:

Производитель и владелец регистрационного удостоверения:

Ново Нордиск А/С, Ново Алле, ДК-2880 Багсваерд, Дания

www.novonordisk.com

Упаковано:

ООО «Ново Нордиск»

248009, Россия, Калужская обл., г. Калуга, 2-ой Автомобильный проезд, д.1

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Ново Нордиск»

121614, Москва,

ул. Крылатская, д. 15, офис 41

Тел.: (495) 956-11-32,

факс: (495) 956-50-13

www.novonordisk.ru

Левемир®, *ФлексПен®*, *НовоФайн®* и *НовоТвист®* - зарегистрированные торговые марки, принадлежащие компании Ново Нордиск А/С, Дания

© 20XX

Ново Нордиск А/С

Указания для пациентов по применению препарата Левемир® ФлексПен®**Не используйте Левемир® ФлексПен®:**

- **В случае наличия аллергии (гиперчувствительности) к инсулину детемир или любому из вспомогательных компонентов препарата.**
- **Если у Вас начинается гипогликемия (низкий уровень сахара в крови).**
- **В инсулиновых насосах.**
- **Если шприц-ручку ФлексПен® роняли, если она повреждена или раздавлена.**
- **Если были нарушены условия хранения препарата, или он был заморожен.**
- **Если инсулин перестал быть прозрачным и бесцветным.**

Перед применением Левемир® ФлексПен®:

- **Проверьте этикетку, чтобы убедиться, что Вы используете нужный тип инсулина.**
- **Всегда используйте новую иглу для каждой инъекции, чтобы предотвратить заражение.**
- **Левемир® ФлексПен® и иглы предназначены только для индивидуального использования.**

Способ введения

Левемир® ФлексПен® предназначен только для подкожного введения. Никогда не вводите его внутривенно или внутримышечно. Каждый раз меняйте место инъекции в

пределах анатомической области. Это уменьшает риск образования уплотнений и изъязвлений в месте введения. Лучше всего вводить препарат в переднюю поверхность бедра, ягодицы, переднюю брюшную стенку или плечо. Регулярно измеряйте уровень глюкозы в крови.

Как обращаться с Левемир® ФлексПен®

Внимательно прочитайте прилагаемую инструкцию для пациентов по применению препарата Левемир® ФлексПен® и строго соблюдайте её.

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

Внимательно прочитайте 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 высокой или слишком низкой концентрации глюкозы 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® или НовоТвист® 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®.



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 высокой или слишком низкой концентрации глюкозы.

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

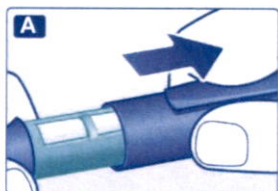
Не допускается повторное заполнение шприц-ручки ФлексПен®.

Подготовка 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 введёте другой тип инсулина, концентрация глюкозы крови может быть слишком высокой или низкой

A

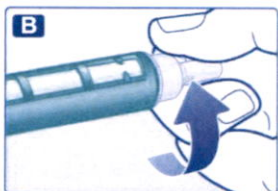
Снимите колпачок со шприц-ручки.



B

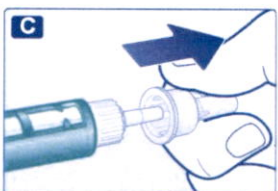
Удалите защитную наклейку с новой одноразовой иглы.

Плотно навинтите иглу на шприц-ручку ФлексПен®.



C

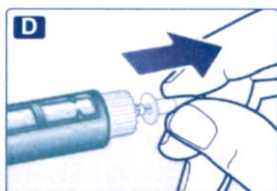
Снимите большой наружный колпачок с иглы, но не выбрасывайте его.



D

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:

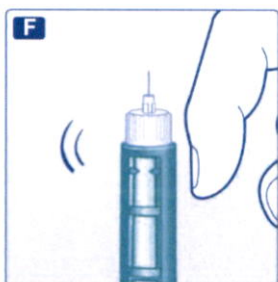
E

Наберите 2 ЕД препарата поворотом селектора дозы.



F

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



G

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 высокой концентрации глюкозы 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 введёте неправильную дозу, концентрация глюкозы крови может стать слишком высокой или низкой. Шкала остатка инсулина показывает приблизительное количество оставшегося в шприц-ручке инсулина, поэтому её нельзя использовать для отмеривания дозы инсулина.

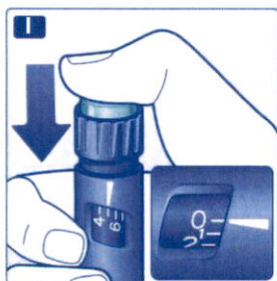
Введение инсулина

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 введён.

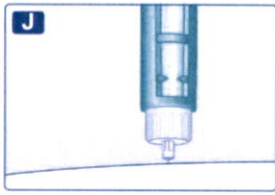


J

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.

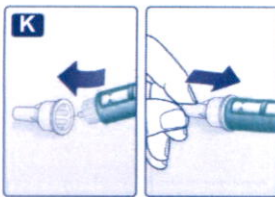
Убедитесь в том, что после инъекции селектор дозы вернулся к нулю. Если селектор дозы остановился до того, как показал «0», полная доза инсулина не была введена, что может привести к слишком высокой концентрации глюкозы крови.



К

Направьте иглу в большой наружный колпачок иглы, не трогая колпачок. Когда игла войдёт 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 отсоединённой 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 перекрёстного инфицирования.
- ▲ Выбрасывайте использованный ФлексПен® с отсоединённой иглой.
- ▲ Никогда не передавайте свою шприц-ручку и иглы к ней другим лицам. Это может привести к перекрёстному инфицированию.
- ▲ Никогда не передавайте свою шприц-ручку другим лицам. Ваш препарат может нанести вред их здоровью.
- ▲ Храните шприц-ручку и иглы в недоступном для всех, и в особенности для детей, месте.

Менеджер по регистрации
медицинской продукции
ООО «Ново Нордиск»



И.С. Краснокутская