

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levemir 100 U/ml инжекционен разтвор в патрон.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от разтвора съдържа 100 U инсулин детемир* (insulin detemir) (еквивалентни на 14,2 mg).
1 патрон съдържа 3 ml, еквивалентни на 300 U.

*Инсулин детемир се произвежда по рекомбинантна ДНК технология в *Saccharomyces cerevisiae*.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в патрон. Penfill.

Бистър, безцветен, неутрален разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на захарен диабет при възрастни, юноши и деца на възраст 2 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Активността на инсулиновите аналози, включително инсулин детемир, се изразява в единици (U), докато активността на човешките инсулини се изразява в международни единици (IU).
1 единица (U) инсулин детемир отговаря на 1 международна единица (IU) човешки инсулин.

Levemir може да се използва самостоятелно като базален инсулин или в комбинация с болусен инсулин. Може също да бъде използван в комбинация с перорални антидиабетни лекарствени продукти или като допълваща терапия към лечението с лираглутид.

В комбинация с перорални антидиабетни лекарствени продукти и като допълнение към лираглутид се препоръчва Levemir да се използва веднъж дневно в начална доза 10 U или 0,1-0,2 U/kg. Дозата на Levemir трябва да се титрира в зависимост от индивидуалните нужди на пациента.

Въз основа на резултати от изпитвания, се препоръчва следното указание за титриране на дозата при възрастни пациенти с диабет:

Средна стойност на ИППГ* преди закуска	Адаптиране на дозата Levemir
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8 U
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6 U
8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4 U
7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2 U
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2 U
При една стойност на ИППГ	
3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2 U
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	- 4 U

* Измерена от пациента плазмена глюкоза

Когато Levemir се използва като част от базално-болусен инсулинов режим, Levemir трябва да се прилага един или два пъти дневно в зависимост от нуждите на пациента. Дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално.

Може да се наложи адаптиране на дозата, ако пациентите повишат физическата си активност, променят обичайната си диета или при съпътстващо заболяване.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Levemir може да се използва при пациенти в старческа възраст. Както при всички инсулинови лекарствени продукти, при пациенти в старческа възраст е необходимо засилено проследяване на глюкозата и дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Бъбречно или чернодробно увреждане могат да намалят инсулиновите нужди на пациента. Както при всички инсулинови лекарствени продукти, при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане е необходимо засилено проследяване на глюкозата и дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на Levemir са доказани при юноши и деца на възраст 2 и повече години при изпитвания с продължителност до 12 месеца. (вж. точка 5.1).

Както при всички инсулинови лекарствени продукти, при деца и юноши е необходимо засилено проследяване на глюкозата и дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално.

Levemir не е проучван при деца на възраст под 2 години.

Преминаване от други инсулинови лекарствени продукти

При преминаването от други интермедиерни или дългодействащи инсулинови лекарствени продукти може да наложи корекция на дозата и времето на приложение (вж. точка 4.4).

Както при всички инсулинови лекарствени продукти, препоръчва се внимателно проследяване на кръвната глюкоза по време на преминаването и през първите седмици след това (вж. точка 4.4).

Може да се наложи адаптиране на съпътстващото антидиабетно лечение (доза и/или време на приложение на пероралните антидиабетни лекарствени продукти или едновременно прилаганите кратко/бързодействащи инсулинови лекарствени продукти).

Начин на приложение

Levemir е дългодействащ инсулинов аналог за употреба като базален инсулин. Levemir е само за подкожно приложение. Levemir не трябва да се прилага интравенозно, тъй като може да предизвика тежка хипогликемия. Интрамускулното приложение също трябва да се избягва. Levemir не трябва да се прилага с инсулинови инфузионни помпи.

Levemir се прилага подкожно чрез инжектиране в коремната стена, бедрото, мишницата, рамото или глутеалната област. Инжекционните места трябва винаги да се редуват в рамките на една и съща област, с цел намаляване на риска от липодистрофия. Както при всички инсулинови лекарствени продукти, продължителността на действието варира в зависимост от дозата, мястото на инжектиране, кръвния ток, температурата и степента на физическата активност. Може да се инжектира по всяко време на деня, но по едно и също време всеки ден. При пациенти, които за оптимизиране на контрола на глюкозата в кръвта се нуждаят от двукратно дневно инжектиране, за оптимизиране контрола на кръвната глюкоза, вечерната доза може да се приложи вечер или преди лягане.

Levemir Penfill е предназначен за употреба с инжектиращи устройства на Novo Nordisk (Ново Нордиск) и игли NovoFine или NovoTwist. Пациентът трябва да бъде посъветван да не използва фалшиви игли.

Levemir Penfill е придружен от листовка за пациента с подробни инструкции за употреба, които трябва да се спазват.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди да пътува през различни часови зони, пациентът трябва да се посъветва с лекар, тъй като това може да означава, че пациентът трябва да приема инсулина и храната в различно време.

Хипергликемия

Неправилното дозиране или преустановяване на терапията, особено при диабет тип 1, могат да доведат до хипергликемия и диабетна кетоацидоза. Обикновено първите симптоми на хипергликемия се появяват постепенно за няколко часа или дни. Те включват жажда, често уриниране, гадене, повръщане, сънливост, зачервена суха кожа, сухота в устата, загуба на апетит, както и дъх с мирис на ацетон. При пациенти с диабет тип 1, нелекуваните хипергликемични епизоди евентуално могат да доведат до диабетна кетоацидоза, която е потенциално животозастрашаващо състояние.

Хипогликемия

Пропускане на хранене или непланирана усилена физическа активност могат да доведат до хипогликемия.

Хипогликемия може да възникне, ако инсулиновата доза е твърде висока спрямо инсулиновите нужди на пациента. (вж. точки 4.8 и 4.9).

Пациенти, при които има съществено подобрение на кръвно-захарния контрол, напр. в резултат на интензифицирано инсулиново лечение, могат да почувстват промяна в своите нормални предупредителни симптоми на хипогликемия, за което трябва да бъдат съответно уведомени.

Обичайните предупредителни симптоми могат да изчезнат при пациенти с дългогодишен диабет.

Съпътстващи заболявания, особено инфекции и фебрилни състояния, обикновено повишават инсулиновите нужди на пациента. Съпътстващи заболявания на бъбреците, черния дроб или засягащи надбъбречните жлези, хипофизната или щитовидната жлеза могат да наложат промени на инсулиновата доза.

При преминаване на пациентите между различни видове инсулинови лекарствени продукти, ранните предупредителни признаци на хипогликемия могат да се променят или да станат по-слабо изразени в сравнение с тези, изпитани с предишния инсулин.

Преминаване от други инсулинови лекарствени продукти

Преминаването на пациенти на друг тип или друга марка инсулин трябва да става под строг лекарски контрол. Промените в концентрацията, марката (производителя), типа, произхода (животински, човешки, човешки инсулинов аналог) и/или метода на производство (рекомбинантна ДНК технология или инсулин от животински произход) може да наложат коригиране на дозата. Пациентите, преминали на Levemir от друг тип инсулин, могат да се нуждаят от промяна на дозата, в сравнение с тази на обичайните си инсулинови лекарствени продукти. Ако е необходима корекция, тя може да се направи с инжектирането на първата доза или през първите няколко седмици или месеци на лечението.

Реакции на мястото на приложение

Както при всяко инсулиново лечение, могат да се получат реакции на мястото на приложение, които включват болка, зачервяване, уртикария, възпаление, посиняване, подуване и сърбеж. Непрекъснатото редуване на мястото на инжектиране в рамките на дадена област може да помогне за намаляване или предотвратяване на тези реакции. Реакциите обикновено отзвучават за няколко дни до няколко седмици. В редки случаи, реакциите на мястото на приложение могат да наложат прекъсване на лечението с Levemir.

Хипоалбуминемия

Има ограничени данни при пациенти с тежка хипоалбуминемия. При тези пациенти се препоръчва внимателно проследяване.

Комбинация на Levemir с пиоглитазон

Докладвани са случаи на сърдечна недостатъчност при употреба на пиоглитазон в комбинация с инсулин, особено при пациенти с рискови фактори за развитие на сърдечна недостатъчност. Това трябва да се има предвид, ако се обмисля лечение с комбинация от пиоглитазон и Levemir. При използване на тази комбинация, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, повишаване на теглото и оток. Лечението с пиоглитазон трябва да се прекрати, ако настъпи някакво влошаване на сърдечните симптоми.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Известно е, че някои лекарствени продукти въздействат върху метаболизма на глюкозата.

Следните вещества могат да намалят инсулиновите нужди на пациента:

Перорални антидиабетни лекарства, инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори), бета-блокери, инхибитори на ангиотензинконвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), салицилати, анаболни стероиди и сулфонамиди.

Следните вещества могат да увеличат инсулиновите нужди на пациента:

Перорални контрацептиви, тиазиди, глюкокортикоиди, тиреоидни хормони, симпатикомиметици, растежен хормон и даназол.

Бета-блокери могат да маскират симптомите на хипогликемия.

Октреотид/ланреотид могат да повишат или да понижат инсулиновите нужди.

Алкохолът може да усили или намали хипогликемизиращото действие на инсулина.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

По време на бременност може да се обмисли лечение с Levemir, но потенциалната полза трябва да бъде преценена спрямо възможно повишен риск от неблагоприятен изход от бременността.

По принцип, в хода на бременността и при планиране на бременност, се препоръчва интензивен контрол на кръвната глюкоза и мониториране на бременните жени с диабет. Обикновено през първият триместър на бременността инсулиновите нужди намаляват и впоследствие се повишават през втория и третия триместър. След раждането, инсулиновите нужди обикновено бързо се връщат до нивата преди забременяването.

При отворено, рандомизирано, контролирано клинично изпитване, бременни жени с диабет тип 1 (n=310) са лекувани чрез базално-болусен режим на лечение с Levemir (n=152) или NPH инсулин (n=158) като базален инсулин, в комбинация с NovoRapid и в двата случая. Основната цел на това изпитване е била да се оцени ефектът на Levemir върху регулирането на кръвната глюкоза при бременни жени с диабет (вж. точка 5.1).

Общата честота на нежеланите събития при майките са подобни при групите, лекувани с Levemir и NPH инсулин; въпреки това числено по-висока честота на нежеланите събития при майките (61 (40%) спрямо 49 (31%)) и при новородените деца (36 (24%) спрямо 32 (20%)) е наблюдавана при Levemir в сравнение с NPH инсулин. Броят на живородените деца от жени, забременели след рандомизацията, е 50 (83%) при Levemir и 55 (89%) при NPH. Честотата на вродените малформации е 4 (5%) при Levemir и 11 (7%) при NPH, с 3 (4%) големи малформации при Levemir и 3 (2%) при NPH.

Постмаркетингови данни от допълнителни 250 изхода от бременност при жени, лекувани с Levemir, показват липса на нежелани ефекти на инсулин детемир върху бременността и липса на малформативна или фето/неонатална токсичност на инсулин детемир.

Данни от изпитвания при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3)

Кърмене

Не е известно дали инсулин детемир се отделя в кърмата. Не се очакват никакви метаболитни ефекти на погълнат от новороденото/кърмачето инсулин детемир, тъй като инсулин детемир, като пептид, се храносмила до аминокиселини в човешкия стомашно-чревен тракт.

Кърмещите жени могат да се нуждаят от адаптиране на инсулиновата доза и диетата.

Фертилитет

Изпитвания при животни не показват нежелани ефекти по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В резултат на хипогликемия, способността на пациента да се концентрира и реагира може да се влоши. Това може да представлява риск в ситуации, при които тези способности са от съществено значение (напр. шофиране или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно за тези от тях, които имат намален или липсващ усет за предупредителните признаци на хипогликемия или имат чести епизоди на хипогликемия. При такива случаи трябва внимателно да се прецени доколко е уместно шофирането.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност

Нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти, които употребяват Levemir, се дължат предимно на фармакологичния ефект на инсулина. Общият процент на лекуваните пациенти, при които се очаква да се получат нежелани лекарствени реакции, се оценява на 12%.

Хипогликемията е най-често съобщаваната нежелана реакция по време на лечението, моля вижте точка в по-долу.

От клинични изпитвания е известно, че тежка хипогликемия, дефинирана като нужда от намеса на друго лице, възниква при приблизително 6% от пациентите лекувани с Levemir.

Реакции, свързани с мястото на инжектиране, се наблюдават по-често по време на лечението с Levemir, отколкото с продукти с човешки инсулин. Тези реакции включват болка, зачервяване, уртикария, възпаление, посиняване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране. Повечето реакции, свързани с мястото на инжектиране са леки и с преходен характер, т.е. те обикновено изчезват при продължително лечение за няколко дни до няколко седмици.

В началото на инсулиновото лечение могат да възникнат рефракционни аномалии и едем; тези реакции обикновено са с преходен характер. Бързото подобрене на гликемичния контрол може да се асоциира с остра болезнена невропатия, която обикновено е обратима.

Интензифицирането на инсулиновата терапия с рязко подобряване на гликемичния контрол може да се асоциира с временно влошаване на диабетната ретинопатия, докато дългосрочно подобренят гликемичен контрол намалява риска от прогресиране на диабетната ретинопатия.

б. Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, описани по-долу, са базирани на данни от клинични изпитвания и са класифицирани по честота и системо-органи класове съгласно MedDRA. Категориите по честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на имунната система	Нечести – Алергични реакции, потенциално алергични реакции, уртикария, обрив, изриване*
	Много редки – Анафилактични реакции*
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести – Хипогликемия*
Нарушения на нервната система	Редки – Периферна невропатия
Нарушения на очите	Нечести – Рефракционни аномалии
	Нечести - Диабетна ретинопатия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести – Липодистрофия*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести – Реакции на мястото на приложение
	Нечести – Едем

* вижте точка в.

в. Описание на подбрани нежелани реакции

Алергични реакции, потенциално алергични реакции, уртикария, обрив, изриване

Алергични реакции, потенциално алергични реакции, уртикария, обрив и изриване са нечести реакции, когато Levemir се използва в базално-болусен режим. Въпреки това според три клинични изпитвания, при употреба в комбинация с перорални антидиабетни лекарствени продукти, те са чести (наблюдавани са 2,2% алергични реакции и потенциално алергичните реакции).

Анафилактични реакции

Реакции на генерализирана свръхчувствителност (включващи генерализиран кожен обрив, сърбеж, изпотяване, стомашно-чревни смущения, ангионевротичен едем, затруднения в дишането, палпитация и намаляване на кръвното налягане) са много редки, но могат да бъдат потенциално животозастрашаващи.

Хипогликемия

Хипогликемията е най-често наблюдаваната нежелана реакция. Може да се появи, ако инсулиновата доза е твърде висока в сравнение с нуждата от инсулин. Тежката хипогликемия може да доведе до загуба на съзнание и/или гърчове и може да причини преходно или трайно нарушение на мозъчната функция или дори смърт. Симптомите на хипогликемия обикновено възникват внезапно. Те могат да включват студена пот, хладна бледа кожа, отпадналост, нервност или тремор, безпокойство, необичайна уморяемост или слабост, объркваност, трудно концентриране, сънливост, силен глад, промени в зрението, главоболие, гадене и сърцебиене.

Липодистрофия

Липодистрофия (включително липохипертрофия, липоатрофия) може да възникне на мястото на инжектиране. Непрекъснато редуване на местата на инжектиране в дадена област на инжектиране може да помогне за намаляване на риска от развитие на тези реакции.

г. Педиатрична популация

Въз основа на постмаркетингови източници и клинични изпитвания, честотата, типът и тежестта на нежеланите реакции, наблюдавани в педиатричната популация, не показват никакви различия спрямо по-големия опит с общата популация.

д. Други специални популации

Въз основа на постмаркетингови източници и клинични изпитвания, честотата, типът и тежестта на нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти в старческа възраст и при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане, не показват никакви различия спрямо по-големия опит в общата популация.

4.9 Предозиране

При инсулина не може точно да се определи предозиране, обаче хипогликемията може да прогресира в последователни фази, ако се приложат много по-високи дози от нуждите на пациента:

- Леки хипогликемични епизоди могат да се преодоляват с перорален прием на глюкоза или храни, съдържащи захар. Ето защо се препоръчва диабетикът винаги да носи със себе си продукти, съдържащи захар.
- Тежки хипогликемични епизоди, при които пациентът е в безсъзнание, може да се лекуват, като се направи интрамускулна или подкожна инжекция с глюкагон (0,5 – 1 mg) от обучено лице, или интравенозно да се приложи глюкоза от медицински специалист. Интравенозното приложение на глюкоза е необходимо също и ако до 10-15 минути пациентът не реагира на глюкагон. След като пациентът се върне в съзнание, се препоръчва да му се дадат въглехидрати през устата, за да се предотврати повторна хипогликемия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет. Инсулини и аналози за инжектиране, дългодействащи: АТС код: А10АЕ05.

Механизъм на действие

Levemir е разтворим, дългодействащ инсулинов аналог с удължен ефект, използван като базален инсулин.

Понижаващото кръвната захар действие на Levemir се дължи на улесненото навлизане на глюкозата в мускулните и мастните клетки след свързването на инсулина с рецепторите на тези клетки и едновременното потискане на освобождаването на глюкоза от черния дроб.

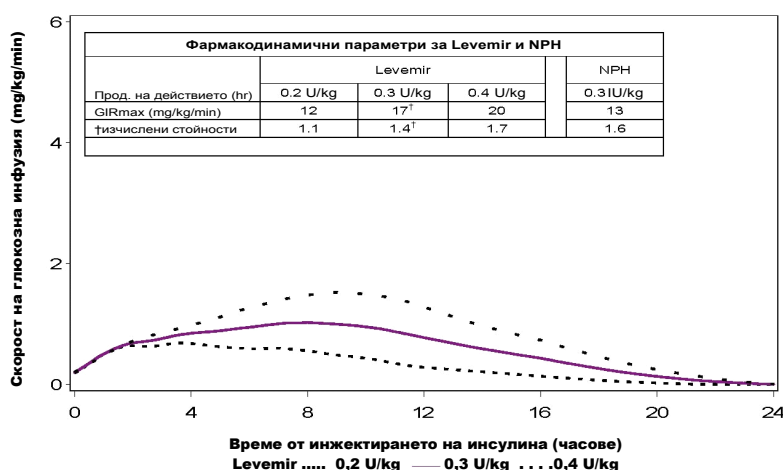
Профилът на действие във времето на Levemir варира статистически значимо по-малко и поради това е по-предсказуем от NPH (Neutral Protamine Hagedorn) инсулин, както се вижда от интраиндивидуалния коефициент на вариация (CV) за тотален и максимален фармакодинамичен ефект в Таблица 1.

Таблица 1. Интраиндивидуална вариабилност на профила на действие във времето на Levemir и NPH инсулин.

Фармакодинамична крайна точка	Levemir CV (%)	NPH инсулин CV (%)
AUC _{GIR,0-24h} *	27	68
GIR _{max} **	23	46

*Площ под кривата сравнения с Levemir **Скорост на глюкозна инфузия р-стойност < 0,001 за всички сравнения с Levemir

Продължителното действие на Levemir се осъществява от силното свързване на молекулите на инсулин детемир помежду им в мястото на инжектиране и свързването му с албумина чрез страничната верига мастна киселина. Инсулин детемир достига до периферните прицелни тъкани по-бавно в сравнение с NPH инсулин. Тези комбинирани механизми за протрахирано действие обезпечават по-възпроизводима абсорбция и профил на действие на инсулин детемир в сравнение с NPH инсулин.



Фигура 1 Профили на действие на Levemir при пациенти с диабет тип 1.

Продължителността на действие е до 24 часа в зависимост от дозата, което осигурява възможност за едно или две прилагания дневно. Ако се прилага два пъти дневно, стационарно състояние ще се наблюдава след приложението на 2-3 дози. За дози в интервал от 0,2 – 0,4 U/kg Levemir проявява над 50% от максималния си ефект от 3-4 часа до приблизително 14 часа след инжектирането на дозата.

След подкожно приложение се наблюдава пропорционалност на дозата (максимален ефект, продължителност на действие, общ ефект) във фармакодинамичния отговор.

При дългосрочни клинични изпитвания по време на лечението с Levemir е установена по-ниска ежедневна вариабилност на ПГГ в сравнение с NPH.

Изпитвания при пациенти с диабет тип 2, лекувани с базален инсулин в комбинация с перорални антидиабетни лекарствени продукти показват, че гликемичният контрол (HbA_{1c}) с Levemir е сравним с NPH и инсулин гларжин, при по-малко увеличаване на теглото, вижте Таблица 2 по-долу. В изпитването спрямо инсулин гларжин, при което се е допускало Levemir да бъде прилаган веднъж или два пъти дневно, а инсулин гларжин веднъж дневно, 55% от пациентите, лекувани с Levemir са завършили 52-седмичното лечение на режим на прилагане два пъти дневно.

Таблица 2. Промени в телесното тегло след инсулиново лечение

Продължителност на изпитването	Levemir веднъж дневно	Levemir два пъти дневно	NPH инсулин	Инсулин гларжин
20 седмици	+0,7 kg		+1,6 kg	
26 седмици		+1,2 kg	+2,8 kg	
52 седмици	+2,3 kg	+3,7 kg		+4,0 kg

При изпитвания, изследващи използването на перорални антидиабетни лекарствени продукти, комбинираното лечение с Levemir показва 61-65% по-малък риск от лека нощна хипогликемия в сравнение с NPH.

Проведено е отворено, рандомизирано клинично изпитване при пациенти с диабет тип 2, които не постигат целите с перорални антидиабетни лекарствени продукти. Изпитването е започнало с 12 седмичен входящ период с лираглутид + метформин, като 61% постигнали HbA_{1c} <7%. Другите 39% от пациентите, които не постигат прицелното ниво, са рандомизирани да

получават Levemir веднъж дневно или да продължават на лираглутид + метформин за 52 седмици. Добавянето на Levemir довело до допълнително намаляване на HbA_{1c} от 7,6% до 7,1% след 52 седмици. Не е имало тежки хипогликемични епизоди. Тежкият хипогликемичен епизод е дефиниран като епизод, при който пациентът не може самостоятелно да приложи лечението си и ако е имало необходимост от глюкагон или интравенозно приложение на глюкоза. Вижте таблица 3.

Таблица 3. Данни от клинични изпитвания – Добавяне на Levemir към лираглутид+метформин

	Седмица от изпитването	Рандомизирани на Levemir + лираглутид + метформин N = 160	Рандомизирани на лираглутид + метформин N = 149	P-стойност
Средна промяна на HbA _{1c} спрямо изходното ниво (%)	0-26 седмици	-0,51	+0,02	<0,0001
	0-52 седмици	-0,50	0,01	<0,0001
Дял на пациенти, постигащи целите (%) от HbA _{1c} <7%	0-26 седмици	43,1	16,8	<0,0001
	0-52 седмици	51,9	21,5	<0,0001
Промяна в телесното тегло спрямо изходното (kg)	0-26 седмици	-0,16	-0,95	0,0283
	0-52 седмици	-0,05	-1,02	0,0416
Леки хипогликемични епизоди (за пациенто-година)	0-26 седмици	0,224	0,019	0,0075
	0-52 седмици	0,228	0,034	0,0011

В дългосрочни изпитвания при пациенти с диабет тип 1, получаващи базално-болусно инсулиново лечение, плазмената глюкоза на гладно се е подобрила с Levemir, в сравнение с NPH инсулин. Гликемичният контрол (HbA_{1c}) с Levemir е бил сравним с NPH инсулин, при по-малък риск от нощна хипогликемия и без увеличаване на теглото.

В клинични изпитвания с използване на базално-болусно инсулиново лечение, общата честота на хипогликемия с Levemir и NPH инсулин е била подобна. Анализите на нощните хипогликемии при пациенти с диабет тип 1 показват значително по-малък риск от леки нощни хипогликемии (способност за самолечение и потвърдена с измерена капилярна кръвна глюкоза по-ниска от 2,8 mmol/l или 3,1 mmol/l плазмена глюкоза) отколкото с NPH инсулин, докато при диабет тип 2 не се наблюдава разлика.

Наблюдавано е развитие на антитела при употребата на Levemir. Това обаче изглежда не оказва никакво влияние върху гликемичния контрол.

Бременност

Levemir е проучен при отворено, рандомизирано, контролирано клинично изпитване при бременни жени с диабет тип 1 (n=310), лекувани чрез базално-болусен режим на лечение с Levemir (n=152) или NPH инсулин (n=158) като базален инсулин, в комбинация с NovoRapid и в двата случая (вж. точка 4.6).

Levemir показва не по-малка ефективност от NPH инсулин, измерено чрез HbA_{1c} в 36-та гестационна седмица (ГС), и намалението на средния HbA_{1c} по време на бремеността е подобно, вижте таблица 4.

Таблица 4. Гликемичен контрол на майките

	Levemir	NPH	Разлика/ Съотношение на шансовете/ Съотношение на честотите 95% CI
Среден HbA _{1c} (%) в ГС 36	6,27	6,33	Разлика: -0,06 [-0,21; 0,08]
Средна ПГГ в ГС 36 (mmol/l)	4,76	5,41	Разлика: -0,65 [-1,19; -0,12]
Дял пациенти, постигащи таргетни нива на HbA _{1c} ≤6% в ГС 24 и ГС 36 (%)	41%	32%	Съотношение на шансовете: 1,36 [0,78; 2,37]
Общ брой големи хипогликемични епизоди по време на бременност (за пациентогодина)	1,1	1,2	Съотношение на честотите 0,82 [0,39; 1,75]

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на Levemir е проучвана до 12 месеца в две рандомизирани, контролирани клинични изпитвания при юноши и деца (n=694 общо); едно от изпитванията включва общо 82 деца на възраст 2-5 години. И двете изпитвания показали, че гликемичният контрол (HbA_{1c}) с Levemir е сравним с NPH инсулин, прилаган като базално-болусно лечение, като е използван 0,4% марж на не по-малка ефективност. В допълнение при Levemir е наблюдавано по-малко увеличение на теглото (SD стойност, теглото е коригирано спрямо пола и възрастта) в сравнение с NPH инсулин.

Изпитването, включващо деца над 2 годишна възраст е разширено за допълнителни 12 месеца (общо 24 месечни данни от лечение), за да се оцени образуването на антитела след дългосрочно лечение с Levemir. След увеличение на инсулиновите антитела през първата година, инсулиновите антитела през втората година намаляват до ниво, малко по-високо от това преди изпитването. Резултатите показват, че образуването на антитела няма отрицателно влияние върху гликемичния контрол и дозата на Levemir.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Максимална серумна концентрация се достига между 6 и 8 часа след приложение. При двукратно приложение, стационарните серумни концентрации се достигат след прилагане на 2-3 дози. Интраиндивидуалното колебание в абсорбцията е по-малко при Levemir в сравнение с другите базални инсулинови продукти.

Абсолютната бионаличност на инсулин детемир при подкожно приложение е приблизително 60%.

Разпределение

Привидният обем на разпределение за Levemir (приблизително 0,1 l/kg) показва, че в кръвта циркулира голяма фракция инсулин детемир.

Резултатите от *in vitro* и *in vivo* изпитвания върху свързването с протеини предполагат, че няма клинично значимо взаимодействие между инсулин детемир и мастни киселини или други лекарствени продукти, свързващи се с протеини.

Биотрансформация

Разграждането на инсулин детемир е еднакво с това на човешкия инсулин; всички образувани метаболити са неактивни.

Елиминиране

Терминалният полуживот след подкожно приложение се определя от скоростта на абсорбция от подкожната тъкан. Терминалният полуживот е между 5 и 7 часа, в зависимост от дозата.

Линейност

След подкожно приложение в терапевтични дози се наблюдават пропорционални на дозата серумни концентрации (максимална концентрация, степен на абсорбция).

Не са наблюдавани фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия между лираглутид и Levemir при приложение на еднократна доза Levemir 0,5 U/kg с лираглутид 1,8 mg в стационарно състояние при пациенти с диабет тип 2.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Няма клинично значима разлика във фармакокинетиката на Levemir между индивиди в старческа възраст, и млади индивиди.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Няма клинично значими различия във фармакокинетиката на Levemir между здрави индивиди и индивиди с бъбречно или чернодробно увреждане. Тъй като фармакокинетиката на Levemir не е проучена обстойно при тези популации, се препоръчва внимателно проследяване на плазмената концентрация на глюкозата.

Пол

Няма клинично значими различия във фармакокинетичните свойства на Levemir между двата пола.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните свойства на Levemir са изследвани при деца (6-12 години) и юноши (13-17 години) и са сравнени с тези на възрастни с диабет тип 1. Няма клинично значима разлика във фармакокинетичните свойства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Данните за рецепторен афинитет и *in vitro* тестовете за митогенност не показват доказателства за повишен митогенен потенциал в сравнение с човешки инсулин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицерол
Фенол
Метакрезол
Цинков ацетат
Динатриев фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Вещества, добавени към Levemir, могат да предизвикат разпадане на инсулин детемир, напр. ако лекарственият продукт съдържа тиоли или сулфити. Levemir не трябва да се добавя към инфузионни разтвори.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

След първо отваряне: максимум 6 седмици, при съхранение под 30°C

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да се съхранява далеч от охлаждащия елемент. Да не се замразява.

Съхранявайте патрона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

След първо отваряне или при носене като резерва: Да не се съхранява в хладилник. Да се съхранява под 30°C.

Levemir трябва да се предпазва от прекомерна топлина и светлина.

6.5 Данни за опаковката

Разтвор 3 ml в патрон (стъкло тип 1) с бутало (бромобутилово) и запушалка (бромобутил/полиизопренова) в картонена кутия.

Опаковки от 1, 5 и 10 патрона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Иглите и Levemir Penfill не трябва да се споделят с други лица. Патронът не трябва да се пълни повторно.

Levemir не трябва да се използва, ако не изглежда бистър и безцветен.

Levemir, който е замразяван, не трябва да се използва.

Пациентът трябва да бъде посъветван да изхвърля иглата след всяко инжектиране.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/278/001
EU/1/04/278/002
EU/1/04/278/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване за употреба: 01 Юни 2004
Дата на последното подновяване: 16 Април 2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levemir 100 U/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от разтвора съдържа 100 U инсулин детемир* (insulin detemir) (еквивалентни на 14,2 mg).
1 предварително напълнена писалка съдържа 3 ml, еквивалентни на 300 U.

*Инсулин детемир се произвежда по рекомбинантна ДНК технология в *Saccharomyces cerevisiae*.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка. FlexPen.

Бистър, безцветен, неутрален разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на захарен диабет при възрастни, юноши и деца на възраст 2 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Активността на инсулиновите аналози, включително инсулин детемир, се изразява в единици (U), докато активността на човешките инсулини се изразява в международни единици (IU).
1 единица (U) инсулин детемир отговаря на 1 международна единица (IU) човешки инсулин.

Levemir може да се използва самостоятелно като базален инсулин или в комбинация с болусен инсулин. Може също да бъде използван в комбинация с перорални антидиабетни лекарствени продукти или като допълваща терапия към лечението с лираглутид.

В комбинация с перорални антидиабетни лекарствени продукти и като допълнение към лираглутид се препоръчва Levemir да се използва веднъж дневно в начална доза 10 U или 0,1-0,2 U/kg. Дозата на Levemir трябва да се титрира в зависимост от индивидуалните нужди на пациента.

Въз основа на резултати от изпитвания, се препоръчва следното указание за титриране на дозата при възрастни пациенти с диабет:

Средна стойност на ИППГ* преди закуска	Адаптиране на дозата Levemir
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8 U
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6 U
8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4 U
7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2 U
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2 U
При една стойност на ИППГ	
3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2 U
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	- 4 U

* Измерена от пациента плазмена глюкоза

Когато Levemir се използва като част от базално-болусен инсулинов режим, Levemir трябва да се прилага един или два пъти дневно в зависимост от нуждите на пациента. Дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално.

Може да се наложи адаптиране на дозата, ако пациентите повишат физическата си активност, променят обичайната си диета или при съпътстващо заболяване.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Levemir може да се използва при пациенти в старческа възраст. Както при всички инсулинови лекарствени продукти, при пациенти в старческа възраст е необходимо засилено проследяване на глюкозата и дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Бъбречно или чернодробно увреждане могат да намалят инсулиновите нужди на пациента. Както при всички инсулинови лекарствени продукти, при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане е необходимо засилено проследяване на глюкозата и дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на Levemir са доказани при юноши и деца на възраст 2 и повече години при изпитвания с продължителност до 12 месеца. (вж. точка 5.1).

Както при всички инсулинови лекарствени продукти, при деца и юноши е необходимо засилено проследяване на глюкозата и дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално.

Levemir не е проучван при деца на възраст под 2 години.

Преминаване от други инсулинови лекарствени продукти

При преминаването от други интермедиерни или дългодействащи инсулинови лекарствени продукти може да наложи корекция на дозата или времето на приложение (вж. точка 4.4).

Както при всички инсулинови лекарствени продукти, препоръчва се внимателно проследяване на кръвната глюкоза по време на преминаването и през първите седмици след това (вж. точка 4.4).

Може да се наложи адаптиране на съпътстващото антидиабетно лечение (доза и/или време на приложение на пероралните антидиабетни лекарствени продукти или едновременно прилаганите кратко/бързодействащи инсулинови лекарствени продукти).

Начин на приложение

Levemir е дългодействащ инсулинов аналог за употреба като базален инсулин. Levemir е само за подкожно приложение. Levemir не трябва да се прилага интравенозно, тъй като може да предизвика тежка хипогликемия. Интрамускулното приложение също трябва да се избягва. Levemir не трябва да се прилага с инсулинови инфузионни помпи.

Levemir се прилага подкожно чрез инжектиране в коремната стена, бедрото, мишницата, рамото или глутеалната област. Инжекционните места трябва винаги да се редуват в рамките на една и съща област, с цел намаляване на риска от липодистрофия. Както при всички инсулинови лекарствени продукти, продължителността на действието варира в зависимост от дозата, мястото на инжектиране, кръвния ток, температурата и степента на физическата активност. Може да се инжектира по всяко време на деня, но по едно и също време всеки ден. При пациенти, които за оптимизиране на контрола на глюкозата в кръвта се нуждаят от двукратно дневно инжектиране, за оптимизиране контрола на кръвната глюкоза, вечерната доза може да се приложи вечер или преди лягане.

Levemir FlexPen са предварително напълнени писалки, предназначени за употреба с игли за еднократна употреба NovoFine или NovoTwist с дължина до 8 mm. FlexPen инжектира от 1 до 60 единици на стъпки от по 1 единица. Пациентът трябва да бъде посъветван да не използва фалшиви игли.

Levemir FlexPen е с цветно кодиране и е придружен от листовка за пациента с подробни инструкции за употреба, които трябва да се следват.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди да пътува през различни часови зони, пациентът трябва да се посъветва с лекар, тъй като това може да означава, че пациентът трябва да приема инсулина и храната в различно време.

Хипергликемия

Неправилното дозиране или преустановяване на терапията, особено при диабет тип 1, могат да доведат до хипергликемия и диабетна кетоацидоза. Обикновено първите симптоми на хипергликемия се появяват постепенно за няколко часа или дни. Те включват жажда, често уриниране, гадене, повръщане, сънливост, зачервена суха кожа, сухота в устата, загуба на апетит, както и дъх с мирис на ацетон. При пациенти с диабет тип 1, нелекуваните хипергликемични епизоди евентуално могат да доведат до диабетна кетоацидоза, която е потенциално животозастрашаващо състояние.

Хипогликемия

Пропускане на хранене или непланирана усилена физическа активност могат да доведат до хипогликемия.

Хипогликемия може да възникне, ако инсулиновата доза е твърде висока спрямо инсулиновите нужди на пациента. (вж. точки 4.8 и 4.9).

Пациенти, при които има съществено подобрене на кръвно-захарния контрол, напр. в резултат на интензифицирано инсулиново лечение, могат да почувстват промяна в своите нормални

предупредителни симптоми на хипогликемия, за което трябва да бъдат съответно уведомени. Обичайните предупредителни симптоми могат да изчезнат при пациенти с дългогодишен диабет.

Съпътстващи заболявания, особено инфекции и фебрилни състояния, обикновено повишават инсулиновите нужди на пациента. Съпътстващи заболявания на бъбреците, черния дроб или засягащи надбъбречните жлези, хипофизната или щитовидната жлеза могат да наложат промени на инсулиновата доза.

При преминаване на пациентите между различни видове инсулинови лекарствени продукти, ранните предупредителни признаци на хипогликемия могат да се променят или да станат по-слабо изразени в сравнение с тези, изпитани с предишния инсулин.

Преминаване от други инсулинови лекарствени продукти

Преминаването на пациенти на друг тип или друга марка инсулин трябва да става под строг лекарски контрол. Промените в концентрацията, марката (производителя), типа, произхода (животински, човешки, човешки инсулинов аналог) и/или метода на производство (рекомбинантна ДНК технология или инсулин от животински произход) може да наложат коригиране на дозата. Пациентите, преминали на Levemir от друг тип инсулин, могат да се нуждаят от промяна на дозата, в сравнение с тази на обичайните си инсулинови лекарствени продукти. Ако е необходима корекция, тя може да се направи с инжектирането на първата доза или през първите няколко седмици или месеци на лечението.

Реакции на мястото на приложение

Както при всяко инсулиново лечение, могат да се получат реакции на мястото на приложение, които включват болка, зачервяване, уртикария, възпаление, посиняване, подуване и сърбеж. Непрекъснатото редуване на мястото на инжектиране в рамките на дадена област може да помогне за намаляване или предотвратяване на тези реакции. Реакциите обикновено отзвучават за няколко дни до няколко седмици. В редки случаи, реакциите на мястото на приложение могат да наложат прекъсване на лечението с Levemir.

Хипоалбуминемия

Има ограничени данни при пациенти с тежка хипоалбуминемия. При тези пациенти се препоръчва внимателно проследяване.

Комбинация на Levemir с пиоглитазон

Докладвани са случаи на сърдечна недостатъчност при употреба на пиоглитазон в комбинация с инсулин, особено при пациенти с рискови фактори за развитие на сърдечна недостатъчност. Това трябва да се има предвид, ако се обмисля лечение с комбинация от пиоглитазон и Levemir. При използване на тази комбинация, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, повишаване на теглото и оток. Лечението с пиоглитазон трябва да се прекрати, ако настъпи някакво влошаване на сърдечните симптоми.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Известно е, че някои лекарствени продукти въздействат върху метаболизма на глюкозата.

Следните вещества могат да намалят инсулиновите нужди на пациента:

Перорални антидиабетни лекарства, инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори), бета-блокери, инхибитори на ангиотензинконвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), салицилати, анаболни стероиди и сулфонамиди.

Следните вещества могат да увеличат инсулиновите нужди на пациента:
Перорални контрацептиви, тиазиди, глюкокортикоиди, тиреоидни хормони, симпатикомиметици, растежен хормон и даназол.

Бета-блокери могат да маскират симптомите на хипогликемия.

Октреотид/ланреотид могат да повишжат или да понижат инсулиновите нужди.

Алкохолът може да усилва или намали хипогликемизиращото действие на инсулина.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

По време на бременност може да се обмисли лечение с Levemir, но потенциалната полза трябва да бъде преценена спрямо възможно повишен риск от неблагоприятен изход от бременността.

По принцип, в хода на бременността и при планиране на бременност, се препоръчва интензивен контрол на кръвната глюкоза и мониториране на бременните жени с диабет. Обикновено през първият триместър на бременността инсулиновите нужди намаляват и впоследствие се повишават през втория и третия триместър. След раждането, инсулиновите нужди обикновено бързо се връщат до нивата преди забременяването.

При отворено, рандомизирано, контролирано клинично изпитване, бременни жени с диабет тип 1 (n=310) са лекувани чрез базално-болусен режим на лечение с Levemir (n=152) или NPH инсулин (n=158) като базален инсулин, в комбинация с NovoRapid и в двата случая. Основната цел на това изпитване е била да се оцени ефектът на Levemir върху регулирането на кръвната глюкоза при бременни жени с диабет (вж. точка 5.1).

Общата честота на нежеланите събития при майките са подобни при групите, лекувани с Levemir и NPH инсулин; въпреки това числено по-висока честота на нежеланите събития при майките (61 (40%) спрямо 49 (31%)) и при новородените деца (36 (24%) спрямо 32 (20%)) е наблюдавана при Levemir в сравнение с NPH инсулин. Броят на живородените деца от жени, забременели след рандомизацията, е 50 (83%) при Levemir и 55 (89%) при NPH. Честотата на вродените малформации е 4 (5%) при Levemir и 11 (7%) при NPH, с 3 (4%) големи малформации при Levemir и 3 (2%) при NPH.

Постмаркетингови данни от допълнителни 250 изхода от бременност при жени, лекувани с Levemir, показват липса на нежелани ефекти на инсулин детемир върху бременността и липса на малформативна или фето/неонатална токсичност на инсулин детемир.

Данни от изпитвания при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3)

Кърмене

Не е известно дали инсулин детемир се отделя в кърмата. Не се очакват никакви метаболитни ефекти на погълнат от новороденото/кърмачето инсулин детемир, тъй като инсулин детемир, като пептид, се храносмила до аминокиселини в човешкия стомашно-чревен тракт.

Кърмещите жени могат да се нуждаят от адаптиране на инсулиновата доза и диетата.

Фертилитет

Изпитвания при животни не показват нежелани ефекти по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В резултат на хипогликемия, способността на пациента да се концентрира и реагира може да се влоши. Това може да представлява риск в ситуации, при които тези способности са от съществено значение (напр. шофиране или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно за тези от тях, които имат намален или липсващ усет за предупредителните признаци на хипогликемия или имат чести епизоди на хипогликемия. При такива случаи трябва внимателно да се прецени доколко е уместно шофирането.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност

Нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти, които употребяват Levemir, се дължат предимно на фармакологичния ефект на инсулина. Общият процент на лекуваните пациенти, при които се очаква да се получат нежелани лекарствени реакции, се оценява на 12%.

Хипогликемията е най-често съобщаваната нежелана реакция по време на лечението, моля вижте точка в по-долу.

От клинични изпитвания е известно, че тежка хипогликемия, дефинирана като нужда от намеса на друго лице, възниква при приблизително 6% от пациентите лекувани с Levemir.

Реакции, свързани с мястото на инжектиране, се наблюдават по-често по време на лечението с Levemir, отколкото с продукти с човешки инсулин. Тези реакции включват болка, зачервяване, уртикария, възпаление, посиняване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране. Повечето реакции, свързани с мястото на инжектиране са леки и с преходен характер, т.е. те обикновено изчезват при продължително лечение за няколко дни до няколко седмици.

В началото на инсулиновото лечение могат да възникнат рефракционни аномалии и едем; тези реакции обикновено са с преходен характер. Бързото подобрене на гликемичния контрол може да се асоциира с остра болезнена невропатия, която обикновено е обратима.

Интензифицирането на инсулиновата терапия с рязко подобряване на гликемичния контрол може да се асоциира с временно влошаване на диабетната ретинопатия, докато дългосрочно подобреният гликемичен контрол намалява риска от прогресиране на диабетната ретинопатия.

б. Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, описани по-долу, са базирани на данни от клинични изпитвания и са класифицирани по честота и системо-органи класове съгласно MedDRA. Категориите по честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на имунната система	Нечести – Алергични реакции, потенциално алергични реакции, уртикария, обрив, изриване*
	Много редки – Анафилактични реакции*
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести – Хипогликемия*
Нарушения на нервната система	Редки – Периферна невропатия
Нарушения на очите	Нечести – Рефракционни аномалии
	Нечести - Диабетна ретинопатия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести – Липодистрофия*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести – Реакции на мястото на приложение
	Нечести – Едем

* вижте точка в.

в. Описание на подбрани нежелани реакции

Алергични реакции, потенциално алергични реакции, уртикария, обрив, изриване

Алергични реакции, потенциално алергични реакции, уртикария, обрив и изриване са нечести реакции, когато Levemig се използва в базално-болусен режим. Въпреки това според три клинични изпитвания, при употреба в комбинация с перорални антидиабетни лекарствени продукти, те са чести (наблюдавани са 2,2% алергични реакции и потенциално алергичните реакции).

Анафилактични реакции

Реакции на генерализирана свръхчувствителност (включващи генерализиран кожен обрив, сърбеж, изпотяване, стомашно-чревни смущения, ангионевротичен едем, затруднения в дишането, палпитация и намаляване на кръвното налягане) са много редки, но могат да бъдат потенциално животозастрашаващи.

Хипогликемия

Хипогликемията е най-често наблюдаваната нежелана реакция. Може да се появи, ако инсулиновата доза е твърде висока в сравнение с нуждата от инсулин. Тежката хипогликемия може да доведе до загуба на съзнание и/или гърчове и може да причини преходно или трайно нарушение на мозъчната функция или дори смърт. Симптомите на хипогликемия обикновено възникват внезапно. Те могат да включват студена пот, хладна бледа кожа, отпадналост, нервност или тремор, безпокойство, необичайна уморемост или слабост, обърканост, трудно концентриране, сънливост, силен глад, промени в зрението, главоболие, гадене и сърцебиене.

Липодистрофия

Липодистрофия (включително липохипертрофия, липоатрофия) може да възникне на мястото на инжектиране. Непрекъснато редуване на местата на инжектиране в дадена област на инжектиране може да помогне за намаляване на риска от развитие на тези реакции.

г. Педиатрична популация

Въз основа на постмаркетингови източници и клинични изпитвания, честотата, типът и тежестта на нежеланите реакции, наблюдавани в педиатричната популация, не показват никакви различия спрямо по-големия опит с общата популация.

д. Други специални популации

Въз основа на постмаркетингови източници и клинични изпитвания, честотата, типът и тежестта на нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти в старческа възраст и при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане, не показват никакви различия спрямо по-големия опит в общата популация.

4.9 Предозиране

При инсулина не може точно да се определи предозиране, обаче хипогликемията може да прогресира в последователни фази, ако се приложат много по-високи дози от нуждите на пациента:

- Леки хипогликемични епизоди могат да се преодоляват с перорален прием на глюкоза или храни, съдържащи захар. Ето защо се препоръчва диабетикът винаги да носи със себе си продукти, съдържащи захар.
- Тежки хипогликемични епизоди, при които пациентът е в безсъзнание, може да се лекуват, като се направи интрамускулна или подкожна инжекция с глюкагон (0,5 – 1 mg) от обучено лице, или интравенозно да се приложи глюкоза от медицински специалист. Интравенозното приложение на глюкоза е необходимо също и ако до 10-15 минути пациентът не реагира на глюкагон. След като пациентът се върне в съзнание, се препоръчва да му се дадат въглехидрати през устата, за да се предотврати повторна хипогликемия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет. Инсулини и аналози за инжектиране, дългодействащи: АТС код: А10АЕ05.

Механизъм на действие

Levemir е разтворим, дългодействащ инсулинов аналог с удължен ефект, използван като базален инсулин.

Понижаващото кръвната захар действие на Levemir се дължи на улесненото навлизане на глюкозата в мускулните и мастните клетки след свързването на инсулина с рецепторите на тези клетки и едновременното потискане на освобождаването на глюкоза от черния дроб.

Профилът на действие във времето на Levemir варира статистически значимо по-малко и поради това е по-предсказуем от NPH (Neutral Protamine Hagedorn) инсулин, както се вижда от интраиндивидуалния коефициент на вариация (CV) за тотален и максимален фармакодинамичен ефект в Таблица 1.

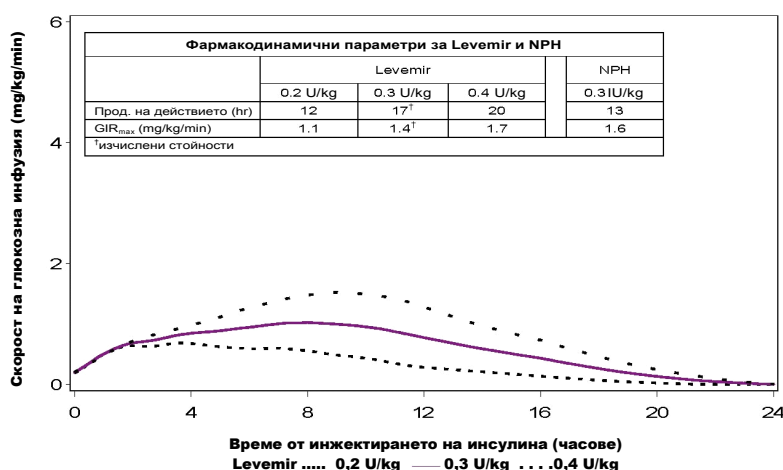
Таблица 1. Интраиндивидуална вариабилност на профила на действие във времето на Levemir и NPH инсулин.

Фармакодинамична крайна точка	Levemir CV (%)	NPH инсулин CV (%)
AUC _{GIR,0-24h} *	27	68
GIR _{max} **	23	46

*Площ под кривата сравнения с Levemir

**Скорост на глюкозна инфузия р-стойност < 0,001 за всички

Продължителното действие на Levemir се осъществява от силното свързване на молекулите на инсулин детемир помежду им в мястото на инжектиране и свързването му с албумина чрез страничната верига мастна киселина. Инсулин детемир достига до периферните прицелни тъкани по-бавно в сравнение с NPH инсулин. Тези комбинирани механизми за протрахирано действие обезпечават по-възпроизводима абсорбция и профил на действие на инсулин детемир в сравнение с NPH инсулин.



Фигура 1 Профили на действие на Levemir при пациенти с диабет тип 1.

Продължителността на действие е до 24 часа в зависимост от дозата, което осигурява възможност за едно или две прилагания дневно. Ако се прилага два пъти дневно, стационарно състояние ще се наблюдава след приложението на 2-3 дози. За дози в интервал от 0,2 – 0,4 U/kg Levemir проявява над 50% от максималния си ефект от 3-4 часа до приблизително 14 часа след инжектирането на дозата.

След подкожно приложение се наблюдава пропорционалност на дозата (максимален ефект, продължителност на действие, общ ефект) във фармакодинамичния отговор.

При дългосрочни клинични изпитвания по време на лечението с Levemir е установена по-ниска ежедневна вариабилност на ПГГ в сравнение с NPH.

Изпитвания при пациенти с диабет тип 2, лекувани с базален инсулин в комбинация с перорални антидиабетни лекарствени продукти, показват, че гликемичният контрол (HbA_{1c}) с Levemir е сравним с NPH и инсулин гларжин, при по-малко увеличаване на теглото, вижте Таблица 2 по-долу. В изпитването спрямо инсулин гларжин, при което се е допускало Levemir да бъде прилаган веднъж или два пъти дневно, а инсулин гларжин веднъж дневно, 55% от пациентите, лекувани с Levemir са завършили 52-седмичното лечение на режим на прилагане два пъти дневно.

Таблица 2. Промени в телесното тегло след инсулиново лечение

Продължителност на изпитването	Levemir веднъж дневно	Levemir два пъти дневно	NPH инсулин	Инсулин гларжин
20 седмици	+0,7 kg		+1,6 kg	
26 седмици		+1,2 kg	+2,8 kg	
52 седмици	+2,3 kg	+3,7 kg		+4,0 kg

При изпитвания, изследващи използването на перорални антидиабетни лекарствени продукти, комбинираното лечение с Levemir показва 61-65% по-малък риск от лека нощна хипогликемия в сравнение с NPH.

Проведено е отворено, рандомизирано клинично изпитване при пациенти с диабет тип 2, които не постигат целите с перорални антидиабетни лекарствени продукти. Изпитването е започнало с 12 седмичен входящ период с лираглутид + метформин, като 61% постигнали HbA_{1c} <7%. Другите 39% от пациентите, които не постигат прицелното ниво, са рандомизирани да

получават Levemir веднъж дневно или да продължават на лираглутид + метформин за 52 седмици. Добавянето на Levemir довело до допълнително намаляване на HbA_{1c} от 7,6% до 7,1% след 52 седмици. Не е имало тежки хипогликемични епизоди. Тежният хипогликемичен епизод е дефиниран като епизод, при който пациентът не може самостоятелно да приложи лечението си и ако е имало необходимост от глюкагон или интравенозно приложение на глюкоза. Вижте таблица 3.

Таблица 3. Данни от клинични изпитвания – Добавяне на Levemir към лираглутид+метформин

	Седмица от изпитването	Рандомизирани на Levemir + лираглутид + метформин N = 160	Рандомизирани на лираглутид + метформин N = 149	P-стойност
Средна промяна на HbA _{1c} спрямо изходното ниво (%)	0-26 седмици	-0,51	+0,02	<0,0001
	0-52 седмици	-0,50	0,01	<0,0001
Дял на пациенти, постигащи целите (%) от HbA _{1c} <7%	0-26 седмици	43,1	16,8	<0,0001
	0-52 седмици	51,9	21,5	<0,0001
Промяна в телесното тегло спрямо изходното (kg)	0-26 седмици	-0,16	-0,95	0,0283
	0-52 седмици	-0,05	-1,02	0,0416
Леки хипогликемични епизоди (за пациенто-година)	0-26 седмици	0,224	0,019	0,0075
	0-52 седмици	0,228	0,034	0,0011

В дългосрочни изпитвания при пациенти с диабет тип 1, , получаващи базално-болусно инсулиново лечение, плазмената глюкоза на гладно се е подобрила с Levemir, в сравнение с NPH инсулин. Гликемичният контрол (HbA_{1c}) с Levemir е бил сравним с NPH инсулин, при по-малък риск от нощна хипогликемия и без увеличаване на теглото.

В клинични изпитвания с използване на базално-болусно инсулиново лечение, общата честота на хипогликемия с Levemir и NPH инсулин е била подобна. Анализите на нощните хипогликемии при пациенти с диабет тип 1 показват значително по-малък риск от леки нощни хипогликемии (способност за самолечение и потвърдена с измерена капилярна кръвна глюкоза по-ниска от 2,8 mmol/l или 3,1 mmol/l плазмена глюкоза) отколкото с NPH инсулин, докато при диабет тип 2 не се наблюдава разлика.

Наблюдавано е развитие на антитела при употребата на Levemir. Това обаче изглежда не оказва никакво влияние върху гликемичния контрол.

Бременност

Levemir е проучен при отворено, рандомизирано, контролирано клинично изпитване при бременни жени с диабет тип 1 (n=310), лекувани чрез базално-болусен режим на лечение с Levemir (n=152) или NPH инсулин (n=158) като базален инсулин, в комбинация с NovoRapid и в двата случая (вж. точка 4.6).

Levemir показва не по-малка ефективност от NPH инсулин, измерено чрез HbA_{1c} в 36-та гестационна седмица (ГС), и намалението на средния HbA_{1c} по време на бремеността е подобно, вижте таблица 4.

Таблица 4. Гликемичен контрол на майките

	Levemir	NPH	Разлика/ Съотношение на шансовете/ Съотношение на честотите 95% CI
Среден HbA _{1c} (%) в ГС 36	6,27	6,33	Разлика: -0,06 [-0,21; 0,08]
Средна ПГГ в ГС 36 (mmol/l)	4,76	5,41	Разлика: -0,65 [-1,19; -0,12]
Дял пациенти, постигащи таргетни нива на HbA _{1c} ≤6% в ГС 24 и ГС 36 (%)	41%	32%	Съотношение на шансовете: 1,36 [0,78; 2,37]
Общ брой големи хипогликемични епизоди по време на бременност (за пациентогодина)	1,1	1,2	Съотношение на честотите 0,82 [0,39; 1,75]

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на Levemir е проучвана до 12 месеца в две рандомизирани, контролирани клинични изпитвания при юноши и деца (n=694 общо); едно от изпитванията включва общо 82 деца на възраст 2-5 години. И двете изпитвания показали, че гликемичният контрол (HbA_{1c}) с Levemir е сравним с NPH инсулин, прилаган като базално-болусно лечение, като е използван 0,4% марж на не по-малка ефективност. В допълнение при Levemir е наблюдавано по-малко увеличение на теглото (SD стойност, теглото е коригирано спрямо пола и възрастта) в сравнение с NPH инсулин.

Изпитването, включващо деца над 2 годишна възраст е разширено за допълнителни 12 месеца (общо 24 месечни данни от лечение), за да се оцени образуването на антитела след дългосрочно лечение с Levemir. След увеличение на инсулиновите антитела през първата година, инсулиновите антитела през втората година намаляват до ниво, малко по-високо от това преди изпитването. Резултатите показват, че образуването на антитела няма отрицателно влияние върху гликемичния контрол и дозата на Levemir.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Максимална серумна концентрация се достига между 6 и 8 часа след приложение. При двукратно приложение, стационарните серумни концентрации се достигат след прилагане на 2-3 дози. Интраиндивидуалното колебание в абсорбцията е по-малко при Levemir в сравнение с другите базални инсулинови продукти.

Абсолютната бионаличност на инсулин детемир при подкожно приложение е приблизително 60%.

Разпределение

Привидният обем на разпределение за Levemir (приблизително 0,1 l/kg) показва, че в кръвта циркулира голяма фракция инсулин детемир.

Резултатите от *in vitro* и *in vivo* изпитвания върху свързването с протеини предполагат, че няма клинично значимо взаимодействие между инсулин детемир и мастни киселини или други лекарствени продукти, свързващи се с протеини.

Биотрансформация

Разграждането на инсулин детемир е еднакво с това на човешкия инсулин; всички образувани метаболити са неактивни.

Елиминиране

Терминалният полуживот след подкожно приложение се определя от скоростта на абсорбция от подкожната тъкан. Терминалният полуживот е между 5 и 7 часа, в зависимост от дозата.

Линейност

След подкожно приложение в терапевтични дози се наблюдават пропорционални на дозата серумни концентрации (максимална концентрация, степен на абсорбция).

Не са наблюдавани фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия между лираглутид и Levemir при приложение на еднократна доза Levemir 0,5 U/kg с лираглутид 1,8 mg в стационарно състояние при пациенти с диабет тип 2.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Няма клинично значима разлика във фармакокинетиката на Levemir между индивиди в старческа възраст, и млади индивиди.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Няма клинично значими различия във фармакокинетиката на Levemir между здрави индивиди и индивиди с бъбречно или чернодробно увреждане. Тъй като фармакокинетиката на Levemir не е проучена обстойно при тези популации, се препоръчва внимателно проследяване на плазмената концентрация на глюкозата.

Пол

Няма клинично значими различия във фармакокинетичните свойства на Levemir между двата пола.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните свойства на Levemir са изследвани при деца (6-12 години) и юноши (13-17 години) и са сравнени с тези на възрастни с диабет тип 1. Няма клинично значима разлика във фармакокинетичните свойства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Данните за рецепторен афинитет и *in vitro* тестовете за митогенност не показват доказателства за повишен митогенен потенциал в сравнение с човешки инсулин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицерол
Фенол
Метакрезол
Цинков ацетат
Динатриев фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Вещества, добавени към Levemir, могат да предизвикат разпадане на инсулин детемир, напр. ако лекарственият продукт съдържа тиоли или сулфити. Levemir не трябва да се добавя към инфузионни разтвори.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

След първо отваряне: максимум 6 седмици, при съхранение под 30°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да се съхранява далеч от охлаждащия елемент. Да не се замразява.

Съхранявайте FlexPen с капачката, за да го предпазите от светлина.

След първо отваряне или при носене като резерва: Да не се съхранява в хладилник. Да се съхранява под 30°C.

Levemir трябва да се предпазва от прекомерна топлина и светлина.

6.5 Данни за опаковката

Разтвор 3 ml в патрон (стъкло тип 1) с бутало (бромобутилово) и запушалка (бромобутилова/полиизопренова), поставен в предварително напълнена многодозова писалка за еднократна употреба, направена от полипропилен в картонена кутия.

Опаковки от 1 (с или без игли), 5 (без игли) и 10 (без игли) предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Иглите и Levemir FlexPen не трябва да се споделят с други лица. Патронът не трябва да се пълни повторно.

Levemir не трябва да се използва, ако не изглежда бистър и безцветен.

Levemir, който е замразяван, не трябва да се използва.

Пациентът трябва да бъде посъветван да изхвърля иглата след всяко инжектиране.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/278/004
EU/1/04/278/005
EU/1/04/278/006
EU/1/04/278/010
EU/1/04/278/011

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване за употреба: 01 Юни 2004

Дата на последното подновяване: 16 Април 2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levemir 100 U/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от разтвора съдържа 100 U инсулин детемир* (insulin detemir) (еквивалентни на 14,2 mg).
1 предварително напълнена писалка съдържа 3 ml, еквивалентни на 300 U.

*Инсулин детемир се произвежда по рекомбинантна ДНК технология в *Saccharomyces cerevisiae*.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка. InnoLet.

Бистър, безцветен, неутрален разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на захарен диабет при възрастни, юноши и деца на възраст 2 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Активността на инсулиновите аналози, включително инсулин детемир, се изразява в единици (U), докато активността на човешките инсулини се изразява в международни единици (IU).
1 единица (U) инсулин детемир отговаря на 1 международна единица (IU) човешки инсулин.

Levemir може да се използва самостоятелно като базален инсулин или в комбинация с болусен инсулин. Може също да бъде използван в комбинация с перорални антидиабетни лекарствени продукти или като допълваща терапия към лечението с лираглутид.

В комбинация с перорални антидиабетни лекарствени продукти и като допълнение към лираглутид се препоръчва Levemir да се използва веднъж дневно в начална доза 10 U или 0,1-0,2 U/kg. Дозата на Levemir трябва да се титрира в зависимост от индивидуалните нужди на пациента.

Въз основа на резултати от изпитвания, се препоръчва следното указание за нагласяване на дозата при възрастни пациенти с диабет:

Средна стойност на ИППГ* преди закуска	Адаптиране на дозата Levemir
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8 U
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6 U
8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4 U
7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2 U
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2 U
При една стойност на ИППГ	
3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2 U
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	- 4 U

* Измерена от пациента плазмена глюкоза

Когато Levemir се използва като част от базално-болусен инсулинов режим, Levemir трябва да се прилага един или два пъти дневно в зависимост от нуждите на пациента. Дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално.

Може да се наложи адаптиране на дозата, ако пациентите повишат физическата си активност, променят обичайната си диета или при съпътстващо заболяване.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Levemir може да се използва при пациенти в старческа възраст. Както при всички инсулинови лекарствени продукти, при пациенти в старческа възраст е необходимо засилено проследяване на глюкозата и дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Бъбречно или чернодробно увреждане могат да намалят инсулиновите нужди на пациента. Както при всички инсулинови лекарствени продукти, при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане е необходимо засилено проследяване на глюкозата и дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на Levemir са доказани при юноши и деца на възраст 2 и повече години при изпитвания с продължителност до 12 месеца. (вж. точка 5.1).

Както при всички инсулинови лекарствени продукти, при деца и юноши е необходимо засилено проследяване на глюкозата и дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално.

Levemir не е проучван при деца на възраст под 2 години.

Преминаване от други инсулинови лекарствени продукти

При преминаването от други интермедиерни или дългодействащи инсулинови лекарствени продукти може да наложи корекция на дозата или времето на приложение (вж. точка 4.4).

Както при всички инсулинови лекарствени продукти препоръчва се внимателно проследяване на кръвната глюкоза по време на преминаването и през първите седмици след това (вж. точка 4.4).

Може да се наложи адаптиране на съпътстващото антидиабетно лечение (доза и/или време на приложение на пероралните антидиабетни лекарствени продукти или едновременно прилаганите кратко/бързодействащи инсулинови лекарствени продукти).

Начин на приложение

Levemir е дългодействащ инсулинов аналог за употреба като базален инсулин. Levemir е само за подкожно приложение. Levemir не трябва да се прилага интравенозно, тъй като може да предизвика тежка хипогликемия. Интрамускулното приложение също трябва да се избягва. Levemir не трябва да се прилага с инсулинови инфузионни помпи.

Levemir се прилага подкожно чрез инжектиране в коремната стена, бедрото, мишницата, рамото или глутеалната област. Инжекционните места винаги трябва да се редуват в рамките на една и съща област, с цел намаляване на риска от липодистрофия. Както при всички инсулинови лекарствени продукти, продължителността на действието варира в зависимост от дозата, мястото на инжектиране, кръвния ток, температурата и степента на физическата активност. Може да се инжектира по всяко време на деня, но по едно и също време всеки ден. При пациенти, които за оптимизиране на контрола на глюкозата в кръвта се нуждаят от двукратно дневно инжектиране, за оптимизиране контрола на кръвната глюкоза, вечерната доза може да се приложи вечер или преди лягане.

Levemir InnoLet е предварително напълнена писалка, предназначена за употреба с игли за еднократна употреба NovoFine или NovoTwist с дължина до 8 mm. InnoLet инжектира от 1 до 50 единици на стъпки от по 1 единица. Пациентът трябва да бъде посъветван да не използва фалшиви игли.

Levemir InnoLet е придружен от листовка за пациента с подробни инструкции за употреба, които трябва да се следват.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди да пътува през различни часови зони, пациентът трябва да се посъветва с лекар, тъй като това може да означава, че пациентът трябва да приема инсулина и храната в различно време.

Хипергликемия

Неправилното дозиране или преустановяване на терапията, особено при диабет тип 1, могат да доведат до хипергликемия и диабетна кетоацидоза. Обикновено първите симптоми на хипергликемия се появяват постепенно за няколко часа или дни. Те включват жажда, често уриниране, гадене, повръщане, сънливост, зачервена суха кожа, сухота в устата, загуба на апетит, както и дъх с мирис на ацетон. При пациенти с диабет тип 1, нелекуваните хипергликемични епизоди евентуално могат да доведат до диабетна кетоацидоза, която е потенциално животозастрашаващо състояние.

Хипогликемия

Пропускане на хранене или непланирана усилена физическа активност могат да доведат до хипогликемия.

Хипогликемия може да възникне, ако инсулиновата доза е твърде висока спрямо инсулиновите нужди на пациента. (вж. точки 4.8 и 4.9).

Пациенти, при които има съществено подобрене на кръвно-захарния контрол, напр. в резултат на интензифицирано инсулиново лечение, могат да почувстват промяна в своите нормални

предупредителни симптоми на хипогликемия, за което трябва да бъдат съответно уведомени. Обичайните предупредителни симптоми могат да изчезнат при пациенти с дългогодишен диабет.

Съпътстващи заболявания, особено инфекции и фебрилни състояния, обикновено повишават инсулиновите нужди на пациента. Съпътстващи заболявания на бъбреците, черния дроб или засягащи надбъбречните жлези, хипофизната или щитовидната жлеза могат да наложат промени на инсулиновата доза.

При преминаване на пациентите между различни видове инсулинови лекарствени продукти, ранните предупредителни признаци на хипогликемия могат да се променят или да станат по-слабо изразени в сравнение с тези, изпитани с предишния инсулин.

Преминаване от други инсулинови лекарствени продукти

Преминаването на пациенти на друг тип или друга марка инсулин трябва да става под строг лекарски контрол. Промените в концентрацията, марката (производителя), типа, произхода (животински, човешки, човешки инсулинов аналог) и/или метода на производство (рекомбинантна ДНК технология или инсулин от животински произход) може да наложат коригиране на дозата. Пациентите, преминали на Levemir от друг тип инсулин, могат да се нуждаят от промяна на дозата, в сравнение с тази на обичайните си инсулинови лекарствени продукти. Ако е необходима корекция, тя може да се направи с инжектирането на първата доза или през първите няколко седмици или месеци на лечението.

Реакции на мястото на приложение

Както при всяко инсулиново лечение, могат да се получат реакции на мястото на приложение, които включват болка, зачервяване, уртикария, възпаление, посиняване, подуване и сърбеж. Непрекъснатото редуване на мястото на инжектиране в рамките на дадена област може да помогне за намаляване или предотвратяване на тези реакции. Реакциите обикновено отзвучават за няколко дни до няколко седмици. В редки случаи, реакциите на мястото на приложение могат да наложат прекъсване на лечението с Levemir.

Хипоалбуминемия

Има ограничени данни при пациенти с тежка хипоалбуминемия. При тези пациенти се препоръчва внимателно проследяване.

Комбинация на Levemir с пиоглитазон

Докладвани са случаи на сърдечна недостатъчност при употреба на пиоглитазон в комбинация с инсулин, особено при пациенти с рискови фактори за развитие на сърдечна недостатъчност. Това трябва да се има предвид, ако се обмисля лечение с комбинация от пиоглитазон и Levemir. При използване на тази комбинация, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, повишаване на теглото и оток. Лечението с пиоглитазон трябва да се прекрати, ако настъпи някакво влошаване на сърдечните симптоми.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Известно е, че някои лекарствени продукти въздействат върху метаболизма на глюкозата.

Следните вещества могат да намалят инсулиновите нужди на пациента:

Перорални антидиабетни лекарства, инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори), бета-блокери, инхибитори на ангиотензинконвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), салицилати, анаболни стероиди и сулфонамиди.

Следните вещества могат да увеличат инсулиновите нужди на пациента:
Перорални контрацептиви, тиазиди, глюкокортикоиди, тиреоидни хормони, симпатикомиметици, растежен хормон и даназол.

Бета-блокери могат да маскират симптомите на хипогликемия.

Октреотид/ланреотид могат да повишат или да понижат инсулиновите нужди.

Алкохолът може да усили или намали хипогликемизиращото действие на инсулина.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

По време на бременност може да се обмисли лечение с Levemir, но потенциалната полза трябва да бъде преценена спрямо възможно повишен риск от неблагоприятен изход от бременността.

По принцип, в хода на бременността и при планиране на бременност, се препоръчва интензивен контрол на кръвната глюкоза и мониториране на бременните жени с диабет. Обикновено през първият триместър на бременността инсулиновите нужди намаляват и впоследствие се повишават през втория и третия триместър. След раждането, инсулиновите нужди обикновено бързо се връщат до нивата преди забременяването.

При отворено, рандомизирано, контролирано клинично изпитване, бременни жени с диабет тип 1 (n=310) са лекувани чрез базално-болусен режим на лечение с Levemir (n=152) или NPH инсулин (n=158) като базален инсулин, в комбинация с NovoRapid и в двата случая. Основната цел на това изпитване е била да се оцени ефектът на Levemir върху регулирането на кръвната глюкоза при бременни жени с диабет (вж. точка 5.1).

Общата честота на нежеланите събития при майките са подобни при групите, лекувани с Levemir и NPH инсулин; въпреки това числено по-висока честота на нежеланите събития при майките (61 (40%) спрямо 49 (31%)) и при новородените деца (36 (24%) спрямо 32 (20%)) е наблюдавана при Levemir в сравнение с NPH инсулин. Броят на живородените деца от жени, забременели след рандомизацията, е 50 (83%) при Levemir и 55 (89%) при NPH. Честотата на вродените малформации е 4 (5%) при Levemir и 11 (7%) при NPH, с 3 (4%) големи малформации при Levemir и 3 (2%) при NPH.

Постмаркетингови данни от допълнителни 250 изхода от бременност при жени, лекувани с Levemir, показват липса на нежелани ефекти на инсулин детемир върху бременността и липса на малформативна или фето/неонатална токсичност на инсулин детемир.

Данни от изпитвания при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3)

Кърмене

Не е известно дали инсулин детемир се отделя в кърмата. Не се очакват никакви метаболитни ефекти на погълнат от новороденото/кърмачето инсулин детемир, тъй като инсулин детемир, като пептид, се храносмила до аминокиселини в човешкия стомашно-чревен тракт.

Кърмещите жени могат да се нуждаят от адаптиране на инсулиновата доза и диетата.

Фертилитет

Изпитвания при животни не показват нежелани ефекти по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В резултат на хипогликемия, способността на пациента да се концентрира и реагира може да се влоши. Това може да представлява риск в ситуации, при които тези способности са от съществено значение (напр. шофиране или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно за тези от тях, които имат намален или липсващ усет за предупредителните признаци на хипогликемия или имат чести епизоди на хипогликемия. При такива случаи трябва внимателно да се прецени доколко е уместно шофирането.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност

Нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти, които употребяват Levemir, се дължат предимно на фармакологичния ефект на инсулина. Общият процент на лекуваните пациенти, при които се очаква да се получат нежелани лекарствени реакции, се оценява на 12%.

Хипогликемията е най-често съобщаваната нежелана реакция по време на лечението, моля вижте точка в по-долу.

От клинични изпитвания е известно, че тежка хипогликемия, дефинирана като нужда от намеса на друго лице, възниква при приблизително 6% от пациентите лекувани с Levemir.

Реакции, свързани с мястото на инжектиране, се наблюдават по-често по време на лечението с Levemir, отколкото с продукти с човешки инсулин. Тези реакции включват болка, зачервяване, уртикария, възпаление, посиняване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране. Повечето реакции, свързани с мястото на инжектиране са леки и с преходен характер, т.е. те обикновено изчезват при продължително лечение за няколко дни до няколко седмици.

В началото на инсулиновото лечение могат да възникнат рефракционни аномалии и едем; тези реакции обикновено са с преходен характер. Бързото подобрене на гликемичния контрол може да се асоциира с остра болезнена невропатия, която обикновено е обратима.

Интензифицирането на инсулиновата терапия с рязко подобряване на гликемичния контрол може да се асоциира с временно влошаване на диабетната ретинопатия, докато дългосрочно подобренят гликемичен контрол намалява риска от прогресиране на диабетната ретинопатия.

б. Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, описани по-долу, са базирани на данни от клинични изпитвания и са класифицирани по честота и системо-органи класове съгласно MedDRA. Категориите по честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на имунната система	Нечести – Алергични реакции, потенциално алергични реакции, уртикария, обрив, изриване*
	Много редки – Анафилактични реакции*
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести – Хипогликемия*
Нарушения на нервната система	Редки – Периферна невропатия
Нарушения на очите	Нечести – Рефракционни аномалии
	Нечести - Диабетна ретинопатия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести – Липодистрофия*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести – Реакции на мястото на приложение
	Нечести – Едем

* вижте точка в.

в. Описание на подбрани нежелани реакции

Алергични реакции, потенциално алергични реакции, уртикария, обрив, изриване

Алергични реакции, потенциално алергични реакции, уртикария, обрив и изриване са нечести реакции, когато Levemig се използва в базално-болусен режим. Въпреки това според три клинични изпитвания, при употреба в комбинация с перорални антидиабетни лекарствени продукти, те са чести (наблюдавани са 2,2% алергични реакции и потенциално алергичните реакции).

Анафилактични реакции

Реакции на генерализирана свръхчувствителност (включващи генерализиран кожен обрив, сърбеж, изпотяване, стомашно-чревни смущения, ангионевротичен едем, затруднения в дишането, палпитация и намаляване на кръвното налягане) са много редки, но могат да бъдат потенциално животозастрашаващи.

Хипогликемия

Хипогликемията е най-често наблюдаваната нежелана реакция. Може да се появи, ако инсулиновата доза е твърде висока в сравнение с нуждата от инсулин. Тежката хипогликемия може да доведе до загуба на съзнание и/или гърчове и може да причини преходно или трайно нарушение на мозъчната функция или дори смърт. Симптомите на хипогликемия обикновено възникват внезапно. Те могат да включват студена пот, хладна бледа кожа, отпадналост, нервност или тремор, безпокойство, необичайна уморемост или слабост, обърканост, трудно концентриране, сънливост, силен глад, промени в зрението, главоболие, гадене и сърцебиене.

Липодистрофия

Липодистрофия (включително липохипертрофия, липоатрофия) може да възникне на мястото на инжектиране. Непрекъснато редуване на местата на инжектиране в дадена област на инжектиране може да помогне за намаляване на риска от развитие на тези реакции.

г. Педиатрична популация

Въз основа на постмаркетингови източници и клинични изпитвания, честотата, типът и тежестта на нежеланите реакции, наблюдавани в педиатричната популация, не показват никакви различия спрямо по-големия опит с общата популация.

д. Други специални популации

Въз основа на постмаркетингови източници и клинични изпитвания, честотата, типът и тежестта на нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти в старческа възраст и при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане, не показват никакви различия спрямо по-големия опит в общата популация.

4.9 Предозиране

При инсулина не може точно да се определи предозиране, обаче хипогликемията може да прогресира в последователни фази, ако се приложат много по-високи дози от нуждите на пациента:

- Леки хипогликемични епизоди могат да се преодоляват с перорален прием на глюкоза или храни, съдържащи захар. Ето защо се препоръчва диабетикът винаги да носи със себе си продукти, съдържащи захар
- Тежки хипогликемични епизоди, при които пациентът е в безсъзнание, може да се лекуват, като се направи интрамускулна или подкожна инжекция с глюкагон (0,5 – 1 mg) от обучено лице, или интравенозно да се приложи глюкоза от медицински специалист. Интравенозното приложение на глюкоза е необходимо също и ако до 10-15 минути пациентът не реагира на глюкагон. След като пациентът се върне в съзнание, се препоръчва да му се дадат въглехидрати през устата, за да се предотврати повторна хипогликемия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет. Инсулини и аналози за инжектиране, дългодействащи: АТС код: А10АЕ05.

Механизъм на действие

Levemir е разтворим, дългодействащ инсулинов аналог с удължен ефект, използван като базален инсулин.

Понижаващото кръвната захар действие на Levemir се дължи на улесненото навлизане на глюкозата в мускулните и мастните клетки след свързването на инсулина с рецепторите на тези клетки и едновременното потискане на освобождаването на глюкоза от черния дроб.

Профилът на действие във времето на Levemir варира статистически значимо по-малко и поради това е по-предсказуем от NPH (Neutral Protamine Hagedorn) инсулин, както се вижда от интраиндивидуалния коефициент на вариация (CV) за тотален и максимален фармакодинамичен ефект в Таблица 1.

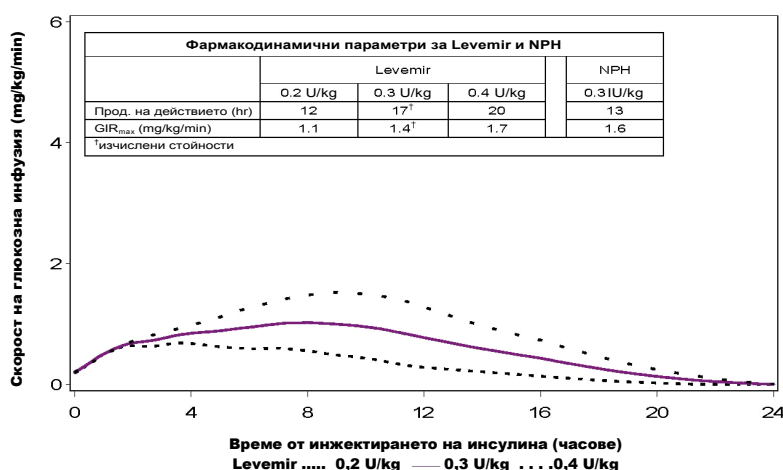
Таблица 1. Интраиндивидуална вариабилност на профила на действие във времето на Levemir и NPH инсулин.

Фармакодинамична крайна точка	Levemir CV (%)	NPH инсулин CV (%)
AUC _{GIR,0-24h} *	27	68
GIR _{max} **	23	46

*Площ под кривата сравнения с Levemir

**Скорост на глюкозна инфузия р-стойност < 0,001 за всички

Продължителното действие на Levemir се осъществява от силното свързване на молекулите на инсулин детемир помежду им в мястото на инжектиране и свързването му с албумина чрез страничната верига мастна киселина. Инсулин детемир достига до периферните прицелни тъкани по-бавно в сравнение с NPH инсулин. Тези комбинирани механизми за протрахирано действие обезпечават по-възпроизводима абсорбция и профил на действие на инсулин детемир в сравнение с NPH инсулин.



Фигура 1 Профили на действие на Levemir при пациенти с диабет тип 1.

Продължителността на действие е до 24 часа в зависимост от дозата, което осигурява възможност за едно или две прилагания дневно. Ако се прилага два пъти дневно, стационарно състояние ще се наблюдава след приложението на 2-3 дози. За дози в интервал от 0,2 – 0,4 U/kg Levemir проявява над 50% от максималния си ефект от 3-4 часа до приблизително 14 часа след инжектирането на дозата.

След подкожно приложение се наблюдава пропорционалност на дозата (максимален ефект, продължителност на действие, общ ефект) във фармакодинамичния отговор.

При дългосрочни клинични изпитвания по време на лечението с Levemir е установена по-ниска ежедневна вариабилност на ПГГ в сравнение с NPH.

Изпитвания при пациенти с диабет тип 2, лекувани с базален инсулин в комбинация с перорални антидиабетни лекарствени продукти, показват, че гликемичният контрол (HbA_{1c}) с Levemir е сравним с NPH и инсулин гларжин, при по-малко увеличаване на теглото, вижте Таблица 2 по-долу. В изпитването спрямо инсулин гларжин, при което се е допускало Levemir да бъде прилаган веднъж или два пъти дневно, а инсулин гларжин веднъж дневно, 55% от пациентите, лекувани с Levemir са завършили 52-седмичното лечение на режим на прилагане два пъти дневно.

Таблица 2. Промени в телесното тегло след инсулиново лечение

Продължителност на изпитването	Levemir веднъж дневно	Levemir два пъти дневно	NPH инсулин	Инсулин гларжин
20 седмици	+0,7 kg		+1,6 kg	
26 седмици		+1,2 kg	+2,8 kg	
52 седмици	+2,3 kg	+3,7 kg		+4,0 kg

При изпитвания, изследващи използването на перорални антидиабетни лекарствени продукти, комбинираното лечение с Levemir показва 61-65% по-малък риск от лека нощна хипогликемия в сравнение с NPH.

Проведено е отворено, рандомизирано клинично изпитване при пациенти с диабет тип 2, които не постигат целите с перорални антидиабетни лекарствени продукти. Изпитването е започнало с 12 седмичен входящ период с лираглутид + метформин, като 61% постигнали HbA_{1c} <7%. Другите 39% от пациентите, които не постигат прицелното ниво, са рандомизирани да

получават Levemir веднъж дневно или да продължават на лираглутид + метформин за 52 седмици. Добавянето на Levemir довело до допълнително намаляване на HbA_{1c} от 7,6% до 7,1% след 52 седмици. Не е имало тежки хипогликемични епизоди. Тежкият хипогликемичен епизод е дефиниран като епизод, при който пациентът не може самостоятелно да приложи лечението си и ако е имало необходимост от глюкагон или интравенозно приложение на глюкоза. Вижте таблица 3.

Таблица 3. Данни от клинични изпитвания – Добавяне на Levemir към лираглутид+метформин

	Седмица от изпитването	Рандомизирани на Levemir + лираглутид + метформин N = 160	Рандомизирани на лираглутид + метформин N = 149	P-стойност
Средна промяна на HbA _{1c} спрямо изходното ниво (%)	0-26 седмици	-0,51	+0,02	<0,0001
	0-52 седмици	-0,50	0,01	<0,0001
Дял на пациенти, постигащи целите (%) от HbA _{1c} <7%	0-26 седмици	43,1	16,8	<0,0001
	0-52 седмици	51,9	21,5	<0,0001
Промяна в телесното тегло спрямо изходното (kg)	0-26 седмици	-0,16	-0,95	0,0283
	0-52 седмици	-0,05	-1,02	0,0416
Леки хипогликемични епизоди (за пациенто-година)	0-26 седмици	0,224	0,019	0,0075
	0-52 седмици	0,228	0,034	0,0011

В дългосрочни изпитвания при пациенти с диабет тип 1, получаващи базално-болусно инсулиново лечение, плазмената глюкоза на гладно се е подобрила с Levemir, в сравнение с NPH инсулин. Гликемичният контрол (HbA_{1c}) с Levemir е бил сравним с NPH инсулин, при по-малък риск от нощна хипогликемия и без увеличаване на теглото.

В клинични изпитвания с използване на базално-болусно инсулиново лечение, общата честота на хипогликемия с Levemir и NPH инсулин е била подобна. Анализите на нощните хипогликемии при пациенти с диабет тип 1 показват значително по-малък риск от леки нощни хипогликемии (способност за самолечение и потвърдена с измерена капилярна кръвна глюкоза по-ниска от 2,8 mmol/l или 3,1 mmol/l плазмена глюкоза) отколкото с NPH инсулин, докато при диабет тип 2 не се наблюдава разлика.

Наблюдавано е развитие на антитела при употребата на Levemir. Това обаче изглежда не оказва никакво влияние върху гликемичния контрол.

Бременност

Levemir е проучен при отворено, рандомизирано, контролирано клинично изпитване при бременни жени с диабет тип 1 (n=310), лекувани чрез базално-болусен режим на лечение с Levemir (n=152) или NPH инсулин (n=158) като базален инсулин, в комбинация с NovoRapid и в двата случая (вж. точка 4.6).

Levemir показва не по-малка ефективност от NPH инсулин, измерено чрез HbA_{1c} в 36-та гестационна седмица (ГС), и намалението на средния HbA_{1c} по време на бремеността е подобно, вижте таблица 4.

Таблица 4. Гликемичен контрол на майките

	Levemir	NPH	Разлика/ Съотношение на шансовете/ Съотношение на честотите 95% CI
Среден HbA _{1c} (%) в ГС 36	6,27	6,33	Разлика: -0,06 [-0,21; 0,08]
Средна ПГГ в ГС 36 (mmol/l)	4,76	5,41	Разлика: -0,65 [-1,19; -0,12]
Дял пациенти, постигащи таргетни нива на HbA _{1c} ≤6% в ГС 24 и ГС 36 (%)	41%	32%	Съотношение на шансовете: 1,36 [0,78; 2,37]
Общ брой големи хипогликемични епизоди по време на бременност (за пациентогодина)	1,1	1,2	Съотношение на честотите 0,82 [0,39; 1,75]

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на Levemir е проучвана до 12 месеца в две рандомизирани, контролирани клинични изпитвания при юноши и деца (n=694 общо); едно от изпитванията включва общо 82 деца на възраст 2-5 години. И двете изпитвания показали, че гликемичният контрол (HbA_{1c}) с Levemir е сравним с NPH инсулин, прилаган като базално-болусно лечение, като е използван 0,4% марж на не по-малка ефективност. В допълнение при Levemir е наблюдавано по-малко увеличение на теллото (SD стойност, теллото е коригирано спрямо пола и възрастта) в сравнение с NPH инсулин.

Изпитването, включващо деца над 2 годишна възраст е разширено за допълнителни 12 месеца (общо 24 месечни данни от лечение), за да се оцени образуването на антитела след дългосрочно лечение с Levemir. След увеличение на инсулиновите антитела през първата година, инсулиновите антитела през втората година намаляват до ниво, малко по-високо от това преди изпитването. Резултатите показват, че образуването на антитела няма отрицателно влияние върху гликемичния контрол и дозата на Levemir.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Максимална серумна концентрация се достига между 6 и 8 часа след приложение. При двукратно приложение, стационарните серумни концентрации се достигат след прилагане на 2-3 дози. Интраиндивидуалното колебание в абсорбцията е по-малко при Levemir в сравнение с другите базални инсулинови продукти.

Абсолютната бионаличност на инсулин детемир при подкожно приложение е приблизително 60%.

Разпределение

Привидният обем на разпределение за Levemir (приблизително 0,1 l/kg) показва, че в кръвта циркулира голяма фракция инсулин детемир.

Резултатите от *in vitro* и *in vivo* изпитвания върху свързването с протеини предполагат, че няма клинично значимо взаимодействие между инсулин детемир и мастни киселини или други лекарствени продукти, свързващи се с протеини.

Биотрансформация

Разграждането на инсулин детемир е еднакво с това на човешкия инсулин; всички образувани метаболити са неактивни.

Елиминиране

Терминалният полуживот след подкожно приложение се определя от скоростта на абсорбция от подкожната тъкан. Терминалният полуживот е между 5 и 7 часа, в зависимост от дозата.

Линейност

След подкожно приложение в терапевтични дози се наблюдават пропорционални на дозата серумни концентрации (максимална концентрация, степен на абсорбция).

Не са наблюдавани фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия между лираглутид и Levemir при приложение на еднократна доза Levemir 0,5 U/kg с лираглутид 1,8 mg в стационарно състояние при пациенти с диабет тип 2.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Няма клинично значима разлика във фармакокинетиката на Levemir между индивиди в старческа възраст, и млади индивиди.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Няма клинично значими различия във фармакокинетиката на Levemir между здрави индивиди и индивиди с бъбречно или чернодробно увреждане. Тъй като фармакокинетиката на Levemir не е проучена обстойно при тези популации, се препоръчва внимателно проследяване на плазмената концентрация на глюкозата.

Пол

Няма клинично значими различия във фармакокинетичните свойства на Levemir между двата пола.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните свойства на Levemir са изследвани при деца (6-12 години) и юноши (13-17 години) и са сравнени с тези на възрастни с диабет тип 1. Няма клинично значима разлика във фармакокинетичните свойства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Данните за рецепторен афинитет и *in vitro* тестовете за митогенност не показват доказателства за повишен митогенен потенциал в сравнение с човешки инсулин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицерол
Фенол
Метакрезол
Цинков ацетат
Динатриев фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Вещества, добавени към Levemir могат да предизвикат разпадане на инсулин детемир, напр. ако лекарственият продукт съдържа тиоли или сулфити. Levemir не трябва да се добавя към инфузионни разтвори.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

След първо отваряне: максимум 6 седмици, при съхранение под 30°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да се съхранява далеч от охлаждащия елемент. Да не се замразява.

Съхранявайте InnoLet с капачката, за да го предпазите от светлина.

След първо отваряне или при носене като резерва: Да не се съхранява в хладилник. Да се съхранява под 30°C.

Levemir трябва да се предпазва от прекомерна топлина и светлина.

6.5 Данни за опаковката

Разтвор 3 ml в патрон (стъкло тип 1) с бутало (бромобутилово) и запушалка (бромобутилова/полиизопренова), поставен в предварително напълнена многодозова писалка за еднократна употреба, направена от полипропилен в картонена кутия.

Опаковки от 1, 5 и 10 предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Иглите и Levemir InnoLet не трябва да се споделят с други лица. Патронът не трябва да се пълни повторно.

Levemir не трябва да се използва, ако не изглежда бистър и безцветен.

Levemir, който е замразяван, не трябва да се използва.

Пациентът трябва да бъде посъветван да изхвърля иглата след всяко инжектиране.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/278/007
EU/1/04/278/008
EU/1/04/278/009

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване за употреба: 01 Юни 2004
Дата на последното подновяване: 16 Април 2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levemir 100 U/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от разтвора съдържа 100 U инсулин детемир* (insulin detemir) (еквивалентни на 14,2 mg).
1 предварително напълнена писалка съдържа 3 ml, еквивалентни на 300 U.

*Инсулин детемир се произвежда по рекомбинантна ДНК технология в *Saccharomyces cerevisiae*.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка. FlexTouch.

Бистър, безцветен, неутрален разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на захарен диабет при възрастни, юноши и деца на възраст 2 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Активността на инсулиновите аналози, включително инсулин детемир, се изразява в единици (U), докато активността на човешките инсулини се изразява в международни единици (IU).
1 единица (U) инсулин детемир отговаря на 1 международна единица (IU) човешки инсулин.

Levemir може да се използва самостоятелно като базален инсулин или в комбинация с болусен инсулин. Може също да бъде използван в комбинация с перорални антидиабетни лекарствени продукти или като допълваща терапия към лечението с лираглутид.

В комбинация с перорални антидиабетни лекарствени продукти и като допълнение към лираглутид се препоръчва Levemir да се използва веднъж дневно в начална доза 10 U или 0,1-0,2 U/kg. Дозата на Levemir трябва да се титрира в зависимост от индивидуалните нужди на пациента.

Въз основа на резултати от изпитвания, се препоръчва следното указание за титриране на дозата при възрастни пациенти с диабет:

Средна стойност на ИППГ* преди закуска	Адаптиране на дозата Levemir
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8 U
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6 U
8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4 U
7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2 U
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2 U
При една стойност на ИППГ	
3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2 U
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	- 4 U

* Измерена от пациента плазмена глюкоза

Когато Levemir се използва като част от базално-болусен инсулинов режим, Levemir трябва да се прилага един или два пъти дневно в зависимост от нуждите на пациента. Дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално.

Може да се наложи адаптиране на дозата, ако пациентите повишат физическата си активност, променят обичайната си диета или при съпътстващо заболяване.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Levemir може да се използва при пациенти в старческа възраст. Както при всички инсулинови лекарствени продукти, при пациенти в старческа възраст е необходимо засилено проследяване на глюкозата и дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Бъбречно или чернодробно увреждане могат да намалят инсулиновите нужди на пациента. Както при всички инсулинови лекарствени продукти, при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане е необходимо засилено проследяване на глюкозата и дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на Levemir са доказани при юноши и деца на възраст 2 и повече години при изпитвания с продължителност до 12 месеца. (вж. точка 5.1).

Както при всички инсулинови лекарствени продукти, при деца и юноши е необходимо засилено проследяване на глюкозата и дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално.

Levemir не е проучван при деца на възраст под 2 години.

Преминаване от други инсулинови лекарствени продукти

При преминаването от други интермедиерни или дългодействащи инсулинови лекарствени продукти може да наложи корекция на дозата или времето на приложение (вж. точка 4.4).

Както при всички инсулинови лекарствени продукти, препоръчва се внимателно проследяване на кръвната глюкоза по време на преминаването и през първите седмици след това (вж. точка 4.4).

Може да се наложи адаптиране на съпътстващото антидиабетно лечение (доза и/или време на приложение на пероралните антидиабетни лекарствени продукти или едновременно прилаганите кратко/бързодействащи инсулинови лекарствени продукти).

Начин на приложение

Levemir е дългодействащ инсулинов аналог за употреба като базален инсулин. Levemir е само за подкожно приложение. Levemir не трябва да се прилага интравенозно, тъй като може да предизвика тежка хипогликемия. Интрамускулното приложение също трябва да се избягва. Levemir не трябва да се прилага с инсулинови инфузионни помпи.

Levemir се прилага подкожно чрез инжектиране в коремната стена, бедрото, мишницата, рамото или глутеалната област. Инжекционните места трябва винаги да се редуват в рамките на една и съща област, с цел намаляване на риска от липодистрофия. Както при всички инсулинови лекарствени продукти, продължителността на действието варира в зависимост от дозата, мястото на инжектиране, кръвния ток, температурата и степента на физическата активност. Може да се инжектира по всяко време на деня, но по едно и също време всеки ден. При пациенти, които за оптимизиране на контрола на глюкозата в кръвта се нуждаят от двукратно дневно инжектиране, за оптимизиране контрола на кръвната глюкоза, вечерната доза може да се приложи вечер или преди лягане.

Levemir FlexTouch са предварително напълнени писалки, предназначени за употреба с игли за еднократна употреба NovoFine или NovoTwist с дължина до 8 mm. FlexTouch инжектира от 1 до 80 единици на стъпки от по 1 единица. Пациентът трябва да бъде посъветван да не използва фалшиви игли.

Levemir FlexTouch е с цветно кодиране и е придружен от листовка за пациента с подробни инструкции за употреба, които трябва да се следват.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди да пътува през различни часови зони, пациентът трябва да се посъветва с лекар, тъй като това може да означава, че пациентът трябва да приема инсулина и храната в различно време.

Хипергликемия

Неправилното дозиране или преустановяване на терапията, особено при диабет тип 1, могат да доведат до хипергликемия и диабетна кетоацидоза. Обикновено първите симптоми на хипергликемия се появяват постепенно за няколко часа или дни. Те включват жажда, често уриниране, гадене, повръщане, сънливост, зачервена суха кожа, сухота в устата, загуба на апетит, както и дъх с мирис на ацетон. При пациенти с диабет тип 1, нелекуваните хипергликемични епизоди евентуално могат да доведат до диабетна кетоацидоза, която е потенциално животозастрашаващо състояние.

Хипогликемия

Пропускане на хранене или непланирана усилена физическа активност могат да доведат до хипогликемия.

Хипогликемия може да възникне, ако инсулиновата доза е твърде висока спрямо инсулиновите нужди на пациента. (вж. точки 4.8 и 4.9).

Пациенти, при които има съществено подобрене на кръвно-захарния контрол, напр. в резултат на интензифицирано инсулиново лечение, могат да почувстват промяна в своите нормални

предупредителни симптоми на хипогликемия, за което трябва да бъдат съответно уведомени. Обичайните предупредителни симптоми могат да изчезнат при пациенти с дългогодишен диабет.

Съпътстващи заболявания, особено инфекции и фебрилни състояния, обикновено повишават инсулиновите нужди на пациента. Съпътстващи заболявания на бъбреците, черния дроб или засягащи надбъбречните жлези, хипофизната или щитовидната жлеза могат да наложат промени на инсулиновата доза.

При преминаване на пациентите между различни видове инсулинови лекарствени продукти, ранните предупредителни признаци на хипогликемия могат да се променят или да станат по-слабо изразени в сравнение с тези, изпитани с предишния инсулин.

Преминаване от други инсулинови лекарствени продукти

Преминаването на пациенти на друг тип или друга марка инсулин трябва да става под строг лекарски контрол. Промените в концентрацията, марката (производителя), типа, произхода (животински, човешки, човешки инсулинов аналог) и/или метода на производство (рекомбинантна ДНК технология или инсулин от животински произход) може да наложат коригиране на дозата. Пациентите, преминали на Levemir от друг тип инсулин, могат да се нуждаят от промяна на дозата, в сравнение с тази на обичайните си инсулинови лекарствени продукти. Ако е необходима корекция, тя може да се направи с инжектирането на първата доза или през първите няколко седмици или месеци на лечението.

Реакции на мястото на приложение

Както при всяко инсулиново лечение, могат да се получат реакции на мястото на приложение, които включват болка, зачервяване, уртикария, възпаление, посиняване, подуване и сърбеж. Непрекъснатото редуване на мястото на инжектиране в рамките на дадена област може да помогне за намаляване или предотвратяване на тези реакции. Реакциите обикновено отзвучават за няколко дни до няколко седмици. В редки случаи, реакциите на мястото на приложение могат да наложат прекъсване на лечението с Levemir.

Хипоалбуминемия

Има ограничени данни при пациенти с тежка хипоалбуминемия. При тези пациенти се препоръчва внимателно проследяване.

Комбинация на Levemir с пиоглитазон

Докладвани са случаи на сърдечна недостатъчност при употреба на пиоглитазон в комбинация с инсулин, особено при пациенти с рискови фактори за развитие на сърдечна недостатъчност. Това трябва да се има предвид, ако се обмисля лечение с комбинация от пиоглитазон и Levemir. При използване на тази комбинация, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, повишаване на теглото и оток. Лечението с пиоглитазон трябва да се прекрати, ако настъпи някакво влошаване на сърдечните симптоми.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Известно е, че някои лекарствени продукти въздействат върху метаболизма на глюкозата.

Следните вещества могат да намалят инсулиновите нужди на пациента:

Перорални антидиабетни лекарства, инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори), бета-блокери, инхибитори на ангиотензинконвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), салицилати, анаболни стероиди и сулфонамиди.

Следните вещества могат да увеличат инсулиновите нужди на пациента:
Перорални контрацептиви, тиазиди, глюкокортикоиди, тиреоидни хормони, симпатикомиметици, растежен хормон и даназол.

Бета-блокери могат да маскират симптомите на хипогликемия.

Октреотид/ланреотид могат да повишават или да понижават инсулиновите нужди.

Алкохолът може да усилва или намали хипогликемизиращото действие на инсулина.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

По време на бременност може да се обмисли лечение с Levemir, но потенциалната полза трябва да бъде преценена спрямо възможно повишен риск от неблагоприятен изход от бременността.

По принцип, в хода на бременността и при планиране на бременност, се препоръчва интензивен контрол на кръвната глюкоза и мониториране на бременните жени с диабет. Обикновено през първия триместър на бременността инсулиновите нужди намаляват и впоследствие се повишават през втория и третия триместър. След раждането, инсулиновите нужди обикновено бързо се връщат до нивата преди забременяването.

При отворено, рандомизирано, контролирано клинично изпитване, бременни жени с диабет тип 1 (n=310) са лекувани чрез базално-болусен режим на лечение с Levemir (n=152) или NPH инсулин (n=158) като базален инсулин, в комбинация с NovoRapid и в двата случая. Основната цел на това изпитване е била да се оцени ефектът на Levemir върху регулирането на кръвната глюкоза при бременни жени с диабет (вж. точка 5.1).

Общата честота на нежеланите събития при майките са подобни при групите, лекувани с Levemir и NPH инсулин; въпреки това числено по-висока честота на нежеланите събития при майките (61 (40%) спрямо 49 (31%)) и при новородените деца (36 (24%) спрямо 32 (20%)) е наблюдавана при Levemir в сравнение с NPH инсулин. Броят на живородените деца от жени, забременели след рандомизацията, е 50 (83%) при Levemir и 55 (89%) при NPH. Честотата на вродените малформации е 4 (5%) при Levemir и 11 (7%) при NPH, с 3 (4%) големи малформации при Levemir и 3 (2%) при NPH.

Постмаркетингови данни от допълнителни 250 изхода от бременност при жени, лекувани с Levemir, показват липса на нежелани ефекти на инсулин детемир върху бременността и липса на малформативна или фето/неонатална токсичност на инсулин детемир.

Данни от изпитвания при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3)

Кърмене

Не е известно дали инсулин детемир се отделя в кърмата. Не се очакват никакви метаболитни ефекти на погълнат от новороденото/кърмачето инсулин детемир, тъй като инсулин детемир, като пептид, се храносмила до аминокиселини в човешкия стомашно-чревен тракт.

Кърмещите жени могат да се нуждаят от адаптиране на инсулиновата доза и диетата.

Фертилитет

Изпитвания при животни не показват нежелани ефекти по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В резултат на хипогликемия, способността на пациента да се концентрира и реагира може да се влоши. Това може да представлява риск в ситуации, при които тези способности са от съществено значение (напр. шофиране или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно за тези от тях, които имат намален или липсващ усет за предупредителните признаци на хипогликемия или имат чести епизоди на хипогликемия. При такива случаи трябва внимателно да се прецени доколко е уместно шофирането.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност

Нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти, които употребяват Levemir, се дължат предимно на фармакологичния ефект на инсулина. Общият процент на лекуваните пациенти, при които се очаква да се получат нежелани лекарствени реакции, се оценява на 12%.

Хипогликемията е най-често съобщаваната нежелана реакция по време на лечението, моля вижте точка в по-долу.

От клинични изпитвания е известно, че тежка хипогликемия, дефинирана като нужда от намеса на друго лице, възниква при приблизително 6% от пациентите лекувани с Levemir.

Реакции, свързани с мястото на инжектиране, се наблюдават по-често по време на лечението с Levemir, отколкото с продукти с човешки инсулин. Тези реакции включват болка, зачервяване, уртикария, възпаление, посиняване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране. Повечето реакции, свързани с мястото на инжектиране са леки и с преходен характер, т.е. те обикновено изчезват при продължително лечение за няколко дни до няколко седмици.

В началото на инсулиновото лечение могат да възникнат рефракционни аномалии и едем; тези реакции обикновено са с преходен характер. Бързото подобрене на гликемичния контрол може да се асоциира с остра болезнена невропатия, която обикновено е обратима.

Интензифицирането на инсулиновата терапия с рязко подобряване на гликемичния контрол може да се асоциира с временно влошаване на диабетната ретинопатия, докато дългосрочно подобрият гликемичен контрол намалява риска от прогресиране на диабетната ретинопатия.

б. Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, описани по-долу, са базирани на данни от клинични изпитвания и са класифицирани по честота и системо-органи класове съгласно MedDRA. Категориите по честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на имунната система	Нечести – Алергични реакции, потенциално алергични реакции, уртикария, обрив, изриване*
	Много редки – Анафилактични реакции*
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести – Хипогликемия*
Нарушения на нервната система	Редки – Периферна невропатия
Нарушения на очите	Нечести – Рефракционни аномалии
	Нечести - Диабетна ретинопатия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести – Липодистрофия*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести – Реакции на мястото на приложение
	Нечести – Едем

* вижте точка в.

в. Описание на подбрани нежелани реакции

Алергични реакции, потенциално алергични реакции, уртикария, обрив, изриване

Алергични реакции, потенциално алергични реакции, уртикария, обрив и изриване са нечести реакции, когато Levemig се използва в базално-болусен режим. Въпреки това според три клинични изпитвания, при употреба в комбинация с перорални антидиабетни лекарствени продукти, те са чести (наблюдавани са 2,2% алергични реакции и потенциално алергичните реакции).

Анафилактични реакции

Реакции на генерализирана свръхчувствителност (включващи генерализиран кожен обрив, сърбеж, изпотяване, стомашно-чревни смущения, ангионевротичен едем, затруднения в дишането, палпитация и намаляване на кръвното налягане) са много редки, но могат да бъдат потенциално животозастрашаващи.

Хипогликемия

Хипогликемията е най-често наблюдаваната нежелана реакция. Може да се появи, ако инсулиновата доза е твърде висока в сравнение с нуждата от инсулин. Тежката хипогликемия може да доведе до загуба на съзнание и/или гърчове и може да причини преходно или трайно нарушение на мозъчната функция или дори смърт. Симптомите на хипогликемия обикновено възникват внезапно. Те могат да включват студена пот, хладна бледа кожа, отпадналост, нервност или тремор, безпокойство, необичайна уморяемост или слабост, обърканост, трудно концентриране, сънливост, силен глад, промени в зрението, главоболие, гадене и сърцебиене.

Липодистрофия

Липодистрофия (включително липохипертрофия, липоатрофия) може да възникне на мястото на инжектиране. Непрекъснато редуване на местата на инжектиране в дадена област на инжектиране може да помогне за намаляване на риска от развитие на тези реакции.

г. Педиатрична популация

Въз основа на постмаркетингови източници и клинични изпитвания, честотата, типът и тежестта на нежеланите реакции, наблюдавани в педиатричната популация, не показват никакви различия спрямо по-големия опит с общата популация.

д. Други специални популации

Въз основа на постмаркетингови източници и клинични изпитвания, честотата, типът и тежестта на нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти в старческа възраст и при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане, не показват никакви различия спрямо по-големия опит в общата популация.

4.9 Предозиране

При инсулина не може точно да се определи предозиране, обаче хипогликемията може да прогресира в последователни фази, ако се приложат много по-високи дози от нуждите на пациента:

- Леки хипогликемични епизоди могат да се преодоляват с перорален прием на глюкоза или храни, съдържащи захар. Ето защо се препоръчва диабетикът винаги да носи със себе си продукти, съдържащи захар
- Тежки хипогликемични епизоди, при които пациентът е в безсъзнание, може да се лекуват, като се направи интрамускулна или подкожна инжекция с глюкагон (0,5 – 1 mg) от обучено лице, или интравенозно да се приложи глюкоза от медицински специалист. Интравенозното приложение на глюкоза е необходимо също и ако до 10-15 минути пациентът не реагира на глюкагон. След като пациентът се върне в съзнание, се препоръчва да му се дадат въглехидрати през устата, за да се предотврати повторна хипогликемия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет. Инсулини и аналози за инжектиране, дългодействащи: АТС код: А10АЕ05.

Механизъм на действие

Levemir е разтворим, дългодействащ инсулинов аналог с удължен ефект, използван като базален инсулин.

Понижаващото кръвната захар действие на Levemir се дължи на улесненото навлизане на глюкозата в мускулните и мастните клетки след свързването на инсулина с рецепторите на тези клетки и едновременното потискане на освобождаването на глюкоза от черния дроб.

Профилът на действие във времето на Levemir варира статистически значимо по-малко и поради това е по-предсказуем от NPH (Neutral Protamine Hagedorn) инсулин, както се вижда от интраиндивидуалния коефициент на вариация (CV) за тотален и максимален фармакодинамичен ефект в Таблица 1.

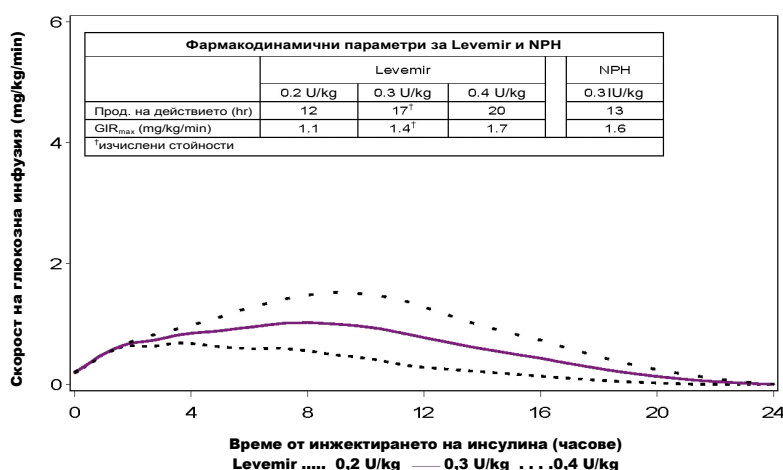
Таблица 1. Интраиндивидуална вариабилност на профила на действие във времето на Levemir и NPH инсулин.

Фармакодинамична крайна точка	Levemir CV (%)	NPH инсулин CV (%)
AUC _{GIR,0-24h} *	27	68
GIR _{max} **	23	46

*Площ под кривата сравнения с Levemir

**Скорост на глюкозна инфузия р-стойност < 0,001 за всички

Продължителното действие на Levemir се осъществява от силното свързване на молекулите на инсулин детемир помежду им в мястото на инжектиране и свързването му с албумина чрез страничната верига мастна киселина. Инсулин детемир достига до периферните прицелни тъкани по-бавно в сравнение с NPH инсулин. Тези комбинирани механизми за протрахирано действие обезпечават по-възпроизводима абсорбция и профил на действие на инсулин детемир в сравнение с NPH инсулин.



Фигура 1 Профили на действие на Levemir при пациенти с диабет тип 1.

Продължителността на действие е до 24 часа в зависимост от дозата, което осигурява възможност за едно или две прилагания дневно. Ако се прилага два пъти дневно, стационарно състояние ще се наблюдава след приложението на 2-3 дози. За дози в интервал от 0,2 – 0,4 U/kg Levemir проявява над 50% от максималния си ефект от 3-4 часа до приблизително 14 часа след инжектирането на дозата.

След подкожно приложение се наблюдава пропорционалност на дозата (максимален ефект, продължителност на действие, общ ефект) във фармакодинамичния отговор.

При дългосрочни клинични изпитвания по време на лечението с Levemir е установена по-ниска ежедневна вариабилност на ПГГ в сравнение с NPH.

Изпитвания при пациенти с диабет тип 2, лекувани с базален инсулин в комбинация с перорални антидиабетни лекарствени продукти, показват, че гликемичният контрол (HbA_{1c}) с Levemir е сравним с NPH и инсулин гларжин, при по-малко увеличаване на теглото, вижте Таблица 2 по-долу. В изпитването спрямо инсулин гларжин, при което се е допускало Levemir да бъде прилаган веднъж или два пъти дневно, а инсулин гларжин веднъж дневно, 55% от пациентите, лекувани с Levemir са завършили 52-седмичното лечение на режим на прилагане два пъти дневно.

Таблица 2. Промени в телесното тегло след инсулиново лечение

Продължителност на изпитването	Levemir веднъж дневно	Levemir два пъти дневно	NPH инсулин	Инсулин гларжин
20 седмици	+0,7 kg		+1,6 kg	
26 седмици		+1,2 kg	+2,8 kg	
52 седмици	+2,3 kg	+3,7 kg		+4,0 kg

При изпитвания, изследващи използването на перорални антидиабетни лекарствени продукти, комбинираното лечение с Levemir показва 61-65% по-малък риск от лека нощна хипогликемия в сравнение с NPH.

Проведено е отворено, рандомизирано клинично изпитване при пациенти с диабет тип 2, които не постигат целите с перорални антидиабетни лекарствени продукти. Изпитването е започнало с 12 седмичен входящ период с лираглутид + метформин, като 61% постигнали HbA_{1c} <7%. Другите 39% от пациентите, които не постигат прицелното ниво, са рандомизирани да

получават Levemir веднъж дневно или да продължават на лираглутид + метформин за 52 седмици. Добавянето на Levemir довело до допълнително намаляване на HbA_{1c} от 7,6% до 7,1% след 52 седмици. Не е имало тежки хипогликемични епизоди. Тежният хипогликемичен епизод е дефиниран като епизод, при който пациентът не може самостоятелно да приложи лечението си и ако е имало необходимост от глюкагон или интравенозно приложение на глюкоза. Вижте таблица 3.

Таблица 3. Данни от клинични изпитвания – Добавяне на Levemir към лираглутид+метформин

	Седмица от изпитването	Рандомизирани на Levemir + лираглутид + метформин N = 160	Рандомизирани на лираглутид + метформин N = 149	P-стойност
Средна промяна на HbA _{1c} спрямо изходното ниво (%)	0-26 седмици	-0,51	+0,02	<0,0001
	0-52 седмици	-0,50	0,01	<0,0001
Дял на пациенти, постигащи целите (%) от HbA _{1c} <7%	0-26 седмици	43,1	16,8	<0,0001
	0-52 седмици	51,9	21,5	<0,0001
Промяна в телесното тегло спрямо изходното (kg)	0-26 седмици	-0,16	-0,95	0,0283
	0-52 седмици	-0,05	-1,02	0,0416
Леки хипогликемични епизоди (за пациенто-година)	0-26 седмици	0,224	0,019	0,0075
	0-52 седмици	0,228	0,034	0,0011

В дългосрочни изпитвания при пациенти с диабет тип 1, получаващи базално-болусно инсулиново лечение, плазмената глюкоза на гладно се е подобрила с Levemir, в сравнение с NPH инсулин. Гликемичният контрол (HbA_{1c}) с Levemir е бил сравним с NPH инсулин, при по-малък риск от нощна хипогликемия и без увеличаване на теглото.

В клинични изпитвания с използване на базално-болусно инсулиново лечение, общата честота на хипогликемия с Levemir и NPH инсулин е била подобна. Анализите на нощните хипогликемии при пациенти с диабет тип 1 показват значително по-малък риск от леки нощни хипогликемии (способност за самолечение и потвърдена с измерена капилярна кръвна глюкоза по-ниска от 2,8 mmol/l или 3,1 mmol/l плазмена глюкоза) отколкото с NPH инсулин, докато при диабет тип 2 не се наблюдава разлика.

Наблюдавано е развитие на антитела при употребата на Levemir. Това обаче изглежда не оказва никакво влияние върху гликемичния контрол.

Бременност

Levemir е проучен при отворено, рандомизирано, контролирано клинично изпитване при бременни жени с диабет тип 1 (n=310), лекувани чрез базално-болусен режим на лечение с Levemir (n=152) или NPH инсулин (n=158) като базален инсулин, в комбинация с NovoRapid и в двата случая (вж. точка 4.6).

Levemir показва не по-малка ефективност от NPH инсулин, измерено чрез HbA_{1c} в 36-та гестационна седмица (ГС), и намалението на средния HbA_{1c} по време на бремеността е подобно, вижте таблица 4.

Таблица 4. Гликемичен контрол на майките

	Levemir	NPH	Разлика/ Съотношение на шансовете/ Съотношение на честотите 95% CI
Среден HbA _{1c} (%) в ГС 36	6,27	6,33	Разлика: -0,06 [-0,21; 0,08]
Средна ПГГ в ГС 36 (mmol/l)	4,76	5,41	Разлика: -0,65 [-1,19; -0,12]
Дял пациенти, постигащи таргетни нива на HbA _{1c} ≤6% в ГС 24 и ГС 36 (%)	41%	32%	Съотношение на шансовете: 1,36 [0,78; 2,37]
Общ брой големи хипогликемични епизоди по време на бременност (за пациентогодина)	1,1	1,2	Съотношение на честотите 0,82 [0,39; 1,75]

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на Levemir е проучвана до 12 месеца в две рандомизирани, контролирани клинични изпитвания при юноши и деца (n=694 общо); едно от изпитванията включва общо 82 деца на възраст 2-5 години. И двете изпитвания показали, че гликемичният контрол (HbA_{1c}) с Levemir е сравним с NPH инсулин, прилаган като базално-болусно лечение, като е използван 0,4% марж на не по-малка ефективност. В допълнение при Levemir е наблюдавано по-малко увеличение на теглото (SD стойност, теглото е коригирано спрямо пола и възрастта) в сравнение с NPH инсулин.

Изпитването, включващо деца над 2 годишна възраст е разширено за допълнителни 12 месеца (общо 24 месечни данни от лечение), за да се оцени образуването на антитела след дългосрочно лечение с Levemir. След увеличение на инсулиновите антитела през първата година, инсулиновите антитела през втората година намаляват до ниво, малко по-високо от това преди изпитването. Резултатите показват, че образуването на антитела няма отрицателно влияние върху гликемичния контрол и дозата на Levemir.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Максимална серумна концентрация се достига между 6 и 8 часа след приложение. При двукратно приложение, стационарните серумни концентрации се достигат след прилагане на 2-3 дози. Интраиндивидуалното колебание в абсорбцията е по-малко при Levemir в сравнение с другите базални инсулинови продукти.

Абсолютната бионаличност на инсулин детемир при подкожно приложение е приблизително 60%.

Разпределение

Привидният обем на разпределение за Levemir (приблизително 0,1 l/kg) показва, че в кръвта циркулира голяма фракция инсулин детемир.

Резултатите от *in vitro* и *in vivo* изпитвания върху свързването с протеини предполагат, че няма клинично значимо взаимодействие между инсулин детемир и мастни киселини или други лекарствени продукти, свързващи се с протеини.

Биотрансформация

Разграждането на инсулин детемир е еднакво с това на човешкия инсулин; всички образувани метаболити са неактивни.

Елиминиране

Терминалният полуживот след подкожно приложение се определя от скоростта на абсорбция от подкожната тъкан. Терминалният полуживот е между 5 и 7 часа, в зависимост от дозата.

Линейност

След подкожно приложение в терапевтични дози се наблюдават пропорционални на дозата серумни концентрации (максимална концентрация, степен на абсорбция).

Не са наблюдавани фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия между лираглутид и Levemir при приложение на еднократна доза Levemir 0,5 U/kg с лираглутид 1,8 mg в стационарно състояние при пациенти с диабет тип 2.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Няма клинично значима разлика във фармакокинетиката на Levemir между индивиди в старческа възраст, и млади индивиди.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Няма клинично значими различия във фармакокинетиката на Levemir между здрави индивиди и индивиди с бъбречно или чернодробно увреждане. Тъй като фармакокинетиката на Levemir не е проучена обстойно при тези популации, се препоръчва внимателно проследяване на плазмената концентрация на глюкозата.

Пол

Няма клинично значими различия във фармакокинетичните свойства на Levemir между двата пола.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните свойства на Levemir са изследвани при деца (6-12 години) и юноши (13-17 години) и са сравнени с тези на възрастни с диабет тип 1. Няма клинично значима разлика във фармакокинетичните свойства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Данните за рецепторен афинитет и *in vitro* тестовете за митогенност не показват доказателства за повишен митогенен потенциал в сравнение с човешки инсулин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицерол
Фенол
Метакрезол
Цинков ацетат
Динатриев фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Вещества, добавени към Levemir, могат да предизвикат разпадане на инсулин детемир, напр. ако лекарственият продукт съдържа тиоли или сулфити. Levemir не трябва да се добавя към инфузионни разтвори.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

След първо отваряне: максимум 6 седмици, при съхранение под 30°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да се съхранява далеч от охлаждащия елемент. Да не се замразява.

Съхранявайте писалката FlexTouch с капачката, за да я предпазите от светлина.

След първо отваряне или при носене като резерва: Да не се съхранява в хладилник. Да се съхранява под 30°C.

Levemir трябва да се предпазва от прекомерна топлина и светлина.

6.5 Данни за опаковката

Разтвор 3 ml в патрон (стъкло тип 1) с бутало (бромобутилово) и запушалка (бромобутилова/полиизопренова), поставен в предварително напълнена многодозова писалка за еднократна употреба, направена от полипропилен в картонена кутия.

Опаковки от 1 (с или без игли), 5 (без игли) и групова опаковка от 2 x 5 (без игли) предварително напълнени писалки от 3 ml. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Иглите и Levemir FlexTouch не трябва да се споделят с други лица. Патронът не трябва да се пълни повторно.

Levemir не трябва да се използва, ако не изглежда бистър и безцветен.

Levemir, който е замразяван, не трябва да се използва.

Пациентът трябва да бъде посъветван да изхвърля иглата след всяко инжектиране.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/278/012
EU/1/04/278/013
EU/1/04/278/014
EU/1/04/278/015
EU/1/04/278/016

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване за употреба: 01 Юни 2004
Дата на последното подновяване: 16 Април 2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И
ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологичното активно вещество

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Дания

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Дания

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Levemir InnoLet и FlexTouch

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Дания

Levemir Penfill и FlexPen

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Дания

Novo Nordisk Production SAS
45, Avenue d'Orléans
F-28002 Chartres
Франция

Печатната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба, която да функционира преди и докато продуктът е на пазара.

План за управление на риска

ПРУ трябва да изпълнява дейностите, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно Плана за управление на риска (ПУР), представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано с Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба СНМР.

Съгласно Указание на СНМР относно Системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска)
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ПАТРОН. Penfill)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levemir 100 U/ml инжекционен разтвор в патрон
Инсулин детемир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 патрон от 3 ml съдържа 300 U
1 ml разтвор съдържа 100 U инсулин детемир (еквивалентни на 14,2 mg),

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

глицерол, фенол, метакрезол, цинков ацетат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, хлороводородна киселина/натриев хидроксид за корекция на рН и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в патрон. Penfill.

1 x 3 ml
5 x 3 ml
10 x 3 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
За подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Използвайте само бистър, безцветен разтвор.
Предназначен само за индивидуална употреба

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

След първо отваряне: Използвайте до 6 седмици

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C)

Да не се замразява

Съхранявайте патрона в картонената кутия, за да се предпази от светлина

След първо отваряне: Да не се съхранява в хладилник. Да се съхранява под 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте иглата след всяка инжекция.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Дания

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/278/001 1 патрон от 3 ml

EU/1/04/278/002 5 патрона от 3 ml

EU/1/04/278/003 10 патрона от 3 ml

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Левемир Пенфил

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ (ПАТРОН. Penfill)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Levemir 100 U/ml инжекционен разтвор в патрон
Инсулин детемир
s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Penfill

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml

6. ДРУГО

Novo Nordisk A/S

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА. FlexPen)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levemir 100 U/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Инсулин детемир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 предварително напълнена писалка от 3 ml съдържа 300 U
1 ml разтвор съдържа 100 U инсулин детемир (еквивалентни на 14,2 mg),

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

глицерол, фенол, метакрезол, цинков ацетат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, хлороводородна киселина/натриев хидроксид за корекция на рН и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка. FlexPen

1 x 3 ml
5 x 3 ml
10 x 3 ml
1 x 3 ml + 7 игли NovoFine
1 x 3 ml + 7 игли NovoTwist

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Иглите не са включени.
Преди употреба прочетете листовката.
За подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Използвайте само бистър, безцветен разтвор
Предназначен само за индивидуална употреба
Предназначен за употреба с игли за еднократна употреба NovoFine или NovoTwist с дължина до 8 mm

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до
След първо отваряне: Използвайте до 6 седмици

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C)
Да не се замразява
Съхранявайте с поставена капачка, за да го предпазите от светлина
След първо отваряне: Да не се съхранява в хладилник. Да се съхранява под 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте иглата след всяка инжекция.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Дания

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/278/004 1 писалка от 3 ml
EU/1/04/278/005 5 писалки от 3 ml
EU/1/04/278/006 10 писалки от 3 ml
EU/1/04/278/010 1 писалка от 3 ml и 7 игли NovoFine
EU/1/04/278/011 1 писалка от 3 ml и 7 игли NovoTwist

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Левемир ФлексПен

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА (ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА. FlexPen)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Levemir 100 U/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Инсулин детемир
s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

FlexPen

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml

6. ДРУГО

Novo Nordisk A/S

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА. InnoLet)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levemir 100 U/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Инсулин детемир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 предварително напълнена писалка от 3 ml съдържа 300 U
1 ml разтвор съдържа 100 U инсулин детемир (еквивалентни на 14,2 mg),

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

глицерол, фенол, метакрезол, цинков ацетат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид,
хлороводородна киселина/натриев хидроксид за корекция на рН и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка. InnoLet

1 x 3 ml
5 x 3 ml
10 x 3 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Иглите не са включени.
Преди употреба прочетете листовката
За подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Използвайте само бистър, безцветен разтвор.
Предназначен само за индивидуална употреба
Предназначен за употреба с иглите за еднократна употреба NovoFine или NovoTwist с дължина до 8 mm.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

След първо отваряне: Използвайте до 6 седмици

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C)

Да не се замразява

Съхранявайте с поставена капачка, за да го предпазите от светлина

След първо отваряне: Да не се съхранява в хладилник. Да се съхранява под 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте иглата след всяка инжекция.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Дания

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/278/007 1 писалка от 3 ml

EU/1/04/278/008 5 писалки от 3 ml

EU/1/04/278/009 10 писалки от 3 ml

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Левемир ИнноЛет

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА (ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА. InnoLet)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Levemir 100 U/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Инсулин детемир
s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

InnoLet

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml

6. ДРУГО

Novo Nordisk A/S

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА. FlexTouch)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levemir 100 U/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Инсулин детемир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 предварително напълнена писалка от 3 ml съдържа 300 U
1 ml разтвор съдържа 100 U инсулин детемир (еквивалентни на 14,2 mg)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

глицерол, фенол, метакрезол, цинков ацетат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, хлороводородна киселина/натриев хидроксид за корекция на рН и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка. FlexTouch. (100 U/ml)

1 x 3 ml
5 x 3 ml
10 x 3 ml (2 x 5)
1 x 3 ml + 7 игли NovoFine
1 x 3 ml + 7 игли NovoTwist

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Иглите не са включени.
Преди употреба прочетете листовката.
За подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Използвайте само бистър, безцветен разтвор
Предназначен само за индивидуална употреба
Предназначен за употреба с игли за еднократна употреба NovoFine или NovoTwist с дължина до 8 mm

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до
След първо отваряне: Използвайте до 6 седмици

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C)
Да не се замразява
Съхранявайте с поставена капачка, за да го предпазите от светлина
След първо отваряне: Да не се съхранява в хладилник. Да се съхранява под 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте иглата след всяка инжекция.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Дания

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/278/012 1 писалка от 3 ml
EU/1/04/278/013 5 писалки от 3 ml
EU/1/04/278/014 5 писалки от 3 ml. Това е част от групова опаковка от 10 писалки и не е за продажба на единични писалки
EU/1/04/278/015 1 писалка от 3 ml и 7 игли NovoFine
EU/1/04/278/016 1 писалка от 3 ml и 7 игли NovoTwist

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Левемир ФлексТъч

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШЕН ЕТИКЕТ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (FlexTouch)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levemir 100 U/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Инсулин детемир
s.c. приложение

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 предварително напълнена писалка от 3 ml съдържа 300 U
1 ml разтвор съдържа 100 U инсулин детемир (еквивалентни на 14,2 mg),

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

глицерол, фенол, метакрезол, цинков ацетат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, хлороводородна киселина/натриев хидроксид за корекция на рН и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка. FlexTouch. (100 U/ml)

10 x 3 ml (2 x 5) Това е групова опаковка и не е предназначена за продажба на отделни предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Иглите не са включени.

Преди употреба прочетете листовката.
За подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Използвайте само бистър, безцветен разтвор
Предназначен само за индивидуална употреба
Предназначен за употреба с игли за еднократна употреба NovoFine или NovoTwist с дължина до 8 mm

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до
След първо отваряне: Използвайте до 6 седмици

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C)
Да не се замразява
Съхранявайте с поставена капачка, за да го предпазите от светлина
След първо отваряне: Да не се съхранява в хладилник. Да се съхранява под 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте иглата след всяка инжекция.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Дания

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/278/014

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Левемир ФлексГъч

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА (ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА. FlexTouch)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Levemir 100 U/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Инсулин детемир
s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

FlexTouch

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml

6. ДРУГО

Novo Nordisk A/S

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Levemir 100 U/ml инжекционен разтвор в патрон Инсулин детемир (Insulin detemir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Levemir и за какво се използва
2. Преди да използвате Levemir
3. Как да използвате Levemir
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Levemir
6. Допълнителна информация

1. Какво представлява Levemir и за какво се използва

Levemir е модерен инсулин (инсулинов аналог) с дългодействащ ефект. Модерните инсулинови продукти са подобрени версии на човешкия инсулин.

Levemir се използва за намаляване на високото ниво на кръвната захар при възрастни, юноши и деца на възраст 2 и повече години със захарен диабет (диабет). Диабетът е заболяване, при което организмът Ви не произвежда достатъчно инсулин, за да контролира нивото на кръвната Ви захар. Levemir може да бъде използван в комбинация с таблетки за диабет или като допълващо лечение към лираглутид (Victoza), който се използва за лечение на диабет тип 2 при възрастни. Levemir може също да се използва със свързани с храненето кратко- или бързодействащи инсулинови лекарства.

Levemir има дълъг и стабилен намаляващ кръвната захар ефект в рамките на 3 до 4 часа след инжектиране.

Levemir осигурява до 24 часово покритие с базален инсулин.

2. Преди да използвате Levemir

Не използвайте Levemir

- ▶ Ако сте алергични (свръхчувствителни) към инсулин детемир или някоя от останалите съставки в Levemir (вижте точка 6 Допълнителна информация).
- ▶ Ако подозирате, че изпадате в хипогликемия (понижена кръвна захар) (вижте Други последици от диабета в точка 4).
- ▶ В инсулинови инфузионни помпи.
- ▶ Ако патронът или устройството, съдържащо патрона, са изпускани, повредени или смачкани.
- ▶ Ако не е съхраняван правилно или е замръзвал (вижте точка 5. Как да съхранявате Levemir).

- ▶ Ако инсулинът не изглежда бистър като вода и безцветен.

Ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас, не използвайте Levemir. Посъветвайте се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Преди да използвате Levemir

- ▶ Проверете етикета, за да се уверите, че това е правилният тип инсулин.
- ▶ Винаги проверявайте патрона, включително гуменото бутало (запушалка) в края на патрона. Не го използвайте, ако има видими повреди или ако гуменото бутало е изтеглено над бялата лента на етикета на Penfill. Това може да е в резултат на изтичане на инсулин. Ако подозирате, че патронът е повреден, върнете го на Вашия доставчик. Вижте указанията за употреба на Вашата писалка за допълнителни инструкции.
- ▶ Винаги използвайте нова игла за всяка инжекция, за да предотвратите замърсяване.
- ▶ Иглите и Levemir Penfill не трябва да се споделят с други лица.

Обърнете специално внимание при употребата на Levemir

Някои състояния и дейности могат да повлияят Вашата нужда от инсулин. Те включват:

- ▶ Ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб, или с надбъбречните, хипофизната или щитовидната жлези.
- ▶ При по-големи от обичайните физически натоварвания или когато искате да промените обичайната си диета, тъй като това може да повлияе върху нивото на кръвната захар.
- ▶ Ако сте болен/на, продължете да приемате Вашия инсулин и се консултирайте с Вашия лекар.
- ▶ При пътуване в чужбина преминаването през часови зони може да промени инсулиновите Ви нужди и времето на инжектиране. Консултирайте се с Вашия лекар, ако планирате подобно пътуване.
- ▶ Ако имате ниско ниво на албумин, трябва внимателно да следите нивото на кръвната си захар. Обсъдете това с Вашия лекар.

Употреба на други лекарства

Информирайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, включително такива, отпускани без рецепта. Някои лекарства оказват влияние върху действието на кръвната захар във Вашия организъм и могат да повлияят на инсулиновата Ви доза. По-долу са изброени лекарствата, които най-често могат да повлияят на инсулиновото Ви лечение.

Нивото на кръвната Ви захар може да се понижи (хипогликемия), ако приемате:

- Други лекарства за лечение на диабет
- Инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори) (използвани за лечение на депресия)
- Бета-блокери (използвани за лечение на високо кръвно налягане)
- Инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) (използвани за лечение на някои сърдечни заболявания или високо кръвно налягане)
- Салицилати (използвани за облекчаване на болка и понижаване на температура)
- Анаболни стероиди (като тестостерон)
- Сулфонамиди (използвани за лечение на инфекции).

Нивото на кръвната Ви захар може да се повиши (хипергликемия), ако приемате:

- Перорални контрацептиви (противозачатъчни таблетки)
- Тиазиди (използвани за лечение на високо кръвно налягане или прекомерно задържане на течности)
- Глюкокортикоиди (като „кортизон”, използвани за лечение на възпаление)

- Хормони на щитовидната жлеза (използвани за лечение на нарушения на щитовидната жлеза)
- Симпатикомиметици (като епинефрин (адреналин), или салбутамол, тербуталин, използвани за лечение на астма)
- Растежен хормон (лекарство за стимулиране на растежа на костите и тялото и с изразено влияние върху обменните процеси в организма)
- Даназол (лекарство, действащо върху овулацията).

Октреотид и ланреотид (използвани за лечение на акромегалия, рядко срещано хормонално нарушение, което обикновено се развива при хора на средна възраст, причинено от свръхпроизводство на растежен хормон от хипофизата) могат да повишат или да понижат нивото на кръвната захар.

Бета-блокери (използвани за лечение на високо кръвно налягане) могат да отслабят или потиснат изцяло първите предупредителни признаци, които Ви помагат да разпознаете ниската кръвна захар.

Пиоглитазон (таблетки, използвани за лечение на диабет тип 2)

Някои пациенти с дългогодишен диабет тип 2 и сърдечно заболяване или прекаран инсулт, лекувани с пиоглитазон и инсулин, развиват сърдечна недостатъчност. Информирайте Вашия лекар възможно най-скоро, ако усетите признаци на сърдечна недостатъчност, като необичаен задух или бързо повишаване на телото, или локализирано подуване (оток).

Ако сте приемали някое от лекарствата описани тук, информирайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Консумация на алкохол и прием на Levemir

- ▶ Ако консумирате алкохол, нуждата Ви от инсулин може да се промени, тъй като нивото на кръвната Ви захар може да се повиши или понижи. Препоръчва се внимателно наблюдение.

Бременност и кърмене

- ▶ Ако сте бременна или планирате бременност, моля, свържете се с Вашия лекар за съвет. Може да се наложи промяна в дозата на Вашия инсулин по време на бременността и след раждането. Внимателният контрол на Вашия диабет и предотвратяването на хипогликемия са важни за здравето на Вашето бебе.
- ▶ Ако кърмите, консултирайте се с Вашия лекар, тъй като може да се нуждаете от корекция на дозите инсулин.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете каквото и да е лекарство, докато сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

- ▶ Моля, попитайте Вашия лекар дали може да шофирате или работите с машини:
 - Ако често получавате хипогликемия.
 - Ако трудно разпознавате хипогликемията.

Ако кръвната Ви захар е ниска или висока, концентрацията и способността Ви да реагирате могат да бъдат засегнати, следователно също и способността Ви да шофирате или работите с машини. Имайте предвид, че може да изложите себе си и други хора на опасност.

Важна информация относно някои от съставките в Levemir

Levemir съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. Levemir практически не

съдържа натрий.

3. Как да използвате Levemir

В каква доза и кога да прилагате Вашия инсулин

Винаги използвайте Вашия инсулин, както Ви е предписал Вашия лекар и следвайте съветите му внимателно.

Levemir може да се използва в комбинация с таблетки за диабет или като допълващо лечение към лираглутид (Victoza), който се използва за лечение на диабет тип 2 при възрастни. Levemir може също да се използва със свързани с храненето бързодействащи инсулинови лекарства.

Ако лекарят Ви смени типа или марката инсулин, който използвате, може да се наложи да промени дозата Ви. Не сменяйте Вашия инсулин, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва да го направите.

Употреба при деца

Levemir може да се използва при юноши и деца на възраст 2 и повече години.

Липсва опит от употреба на Levemir при деца на възраст под 2 години.

Употреба при специални групи пациенти

Ако имате намалена бъбречна или чернодробна функция, или ако сте на възраст над 65 години, трябва по-редовно да проверявате кръвната си захар и да обсъждате промените в инсулиновата Ви доза с Вашия лекар.

Колко често да се инжектира

Когато Levemir се използва в комбинация с таблетки за диабет или като допълващо лечение към лираглутид, Levemir трябва да се прилага веднъж дневно. Когато Levemir се използва като част от базално-болусен инсулинов режим, Levemir трябва да се прилага веднъж или два пъти дневно, в зависимост от нуждите на пациента. Дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално. Може да се инжектира по всяко време на деня, но по едно и също време всеки ден. При пациенти, които за оптимизиране на контрола на кръвната захар се нуждаят от двукратно инжектиране, вечерната доза може да се приложи вечер или преди лягане.

Как и къде да се инжектира

Levemir е предназначен за инжектиране под кожата (подкожно). Никога не инжектирайте инсулина директно във вена (интравенозно) или мускул (интрамускулно).

При всяка инжекция променяйте мястото на инжектиране в определената област от кожата, която използвате. Това може да намали риска от образуване на бучки или вдлъбнатини на кожата (вижте точка 4, Възможни нежелани реакции). Най-подходящите места за инжектиране са: предната част на бедрата, предната част на талията (корема) или мишниците. Винаги трябва да измервате кръвната си захар редовно.

- ▶ Не пълнете повторно патрона.
- ▶ Патроните Levemir Penfill са предназначени за употреба с инсулин инжектиращи устройства на Novo Nordisk (Ново Нордиск) и игли NovoFine или NovoTwist.
- ▶ Ако Ви се лекуват с Levemir Penfill и друг инсулин в патрон Penfill, трябва да използвате две инсулин инжектиращи устройства, по едно за всеки тип инсулин.

- ▶ Като предпазна мярка, винаги носете резервен патрон Penfill в случай, че Вашия патрон Penfill се загуби или повреди.

Как да инжектирате Levemir

- ▶ Инжектирайте инсулина под кожата. Използвайте начина на инжектиране, който Ви е препоръчан от Вашия лекар или медицинска сестра и е описан в указанията за употреба към Вашата писалка.
- ▶ Задръжте иглата под кожата поне 6 секунди. Дръжте бутона натиснат докрай, докато извадите иглата от кожата. Това ще осигури правилно инжектиране и ще ограничи възможния прилив на кръв в иглата или инсулиновия резервоар.
- ▶ След всяка инжекция се уверете, че сте отстранили и изхвърлили иглата и съхранявайте Levemir без прикрепена игла. В противен случай, течността може да изтече навън, което може да доведе до неточно дозиране.

Ако сте използвали повече от необходимата доза инсулин

Ако инжектирате твърде много инсулин, кръвната Ви захар става твърде ниска, това се нарича хипогликемия. Вижте Други последици от диабета в точка 4.

Ако сте пропуснали да използвате Вашия инсулин

Ако забравите да си инжектирате инсулин, кръвната Ви захар може да стане твърде висока, това се нарича хипергликемия. Вижте Други последици от диабета в точка 4.

Ако сте спрели употребата на инсулин

Не спирайте да си инжектирате инсулин, без да говорите с лекар, който ще Ви посъветва какво трябва да се направи. Това може да доведе до много висока кръвна захар (тежка хипергликемия) и кетоацидоза. Вижте Други последици от диабета в точка 4.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Levemir може да причини нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции

Засягат повече от 1 на 10 души.

Ниска кръвна захар (хипогликемия): Вижте подробности в Други последици от диабета в точка 4.

Чести нежелани реакции

Засягат по-малко от 1 на 10 души.

Реакции на мястото на инжектиране (болка, зачервяване, уртикария, възпаление, посиняване, подуване и сърбеж): Те обикновено изчезват след няколко седмици употреба на инсулин. В случай, че не изчезнат, се консултирайте с Вашия лекар. Ако получите сериозни или продължителни реакции, може да се наложи да спрете прилагането на Levemir и да използвате друг инсулин.

Нечести нежелани реакции

Засягат по-малко от 1 на 100 души.

Признаци на алергия: Могат да се появят уртикария и обрив.

Потърсете медицинска помощ незабавно:

- Ако се появят горепосочените признаци на алергия, или
- Ако изведнъж се почувствате зле и: започнете да се изпотявате; започнете да повръщате; имате затруднено дишане; имате ускорено биене на сърцето; имате чувство на замаяване.
- ▶ Ако забележите някоя от тези реакции, веднага потърсете съвет от лекар.

Зрителни нарушения: Когато започнете за пръв път лечение с инсулин, може да получите зрителни нарушения, но те обикновено са временни.

Промени в мястото на инжектиране (липодистрофия): Маснатият тъкан под кожата на мястото на инжектиране може да изтънее (липоатрофия) или да се удебели (липохипертрофия). С промяната на мястото при всяка инжекция може да се помогне за намаляване на риска от развитие на такива кожни промени. Ако забележите кожата Ви да хлътва или да се удебелява на мястото на инжектиране, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра. Тези реакции могат да станат по-тежки или могат да променят усвояването на Вашия инсулин, ако инжектирате на такова място.

Подуване на ставите: При започване на употребата на инсулин, задържане на вода може да доведе до подуване около глезените и други стави. Обикновено това скоро изчезва.

Диабетна ретинопатия (свързано с диабета заболяване на очите, което може да доведе до загуба на зрение): Ако имате диабетна ретинопатия и нивото на кръвната Ви захар се нормализира много бързо, ретинопатията може да се влоши. Консултирайте се с Вашия лекар по този въпрос.

Редки нежелани реакции

Засягат по-малко от 1 на 1 000 души.

Болезнена невропатия (болка, дължаща се на увреждане на нервите): Ако стойностите на кръвната Ви захар се нормализират много бързо, е възможно да получите свързана с нерв болка – това се нарича остра болезнена невропатия и обикновено е с преходен характер.

Много редки нежелани реакции

Засягат по-малко от 1 на 10 000 души.

Тежка алергична реакция към Levemir или някоя от съставките му (наречена системна алергична реакция). Вижте също предупрежденията в точка 2. Преди да използвате Levemir.

- ▶ Ако някоя от описаните нежелани лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Други последици от диабета

- ▶ **Ниска кръвна захар (хипогликемия)**

Ниска кръвна захар може да имате, ако:

- Инжектирате твърде много инсулин.
- Ядете твърде малко или пропуснете хранене.
- Извършвате повече физическа дейност от обикновено.
- Консумирате алкохол (Вижте Консумация на алкохол и прием на Levemir в точка 2).

Предупредителни признаци за ниска кръвна захар:

Предупредителните признаци могат да се появят внезапно и може да включват: студена пот; хладна бледа кожа; главоболие; ускорено биене на сърцето; гадене; чувство на силен глад; временни промени в зрението; сънливост; необичайна умора и слабост; нервност или треперене; чувство на безпокойство; обърканост; трудно съсредоточаване.

Какво да правите, ако имате ниска кръвна захар:

- ▶ Ако имате ниска кръвна захар, приемете глюкозни таблетки или друга закуска с високо съдържание на захар (сладки, бисквити, плодов сок). Измерете кръвната си захар, ако е възможно и си починете. За всеки случай, винаги носете със себе си глюкозни таблетки, сладки, бисквити или плодов сок.

Когато симптомите на ниска кръвна захар изчезнат или когато нивото на кръвната захар се стабилизира, продължете инсулиновото лечение, както обикновено.

- ▶ Информирайте хората около Вас, че имате диабет и какви могат да бъдат последствията, включително риска да припаднете (да изпаднете в безсъзнание), в резултат на ниска кръвна захар. Уведомете ги, че ако припаднете, те трябва да Ви обърнат настрани и веднага да потърсят медицинска помощ. Не трябва да Ви дават нищо за ядене или пиене, поради риск от задушаване.

Вие може да дойдете в съзнание по-бързо след инжектиране на хормона глюкагон от лице, което знае как да го използва. Ако Ви е инжектиран глюкагон, веднага след идването Ви в съзнание, ще имате нужда от глюкоза или закуска, съдържаща захар. Ако лечението с глюкагон не Ви подейства, трябва да се лекувате в болница.

- ▶ Ако продължителната, тежка ниска кръвна захар не се лекува, тя може да предизвика мозъчно увреждане (временно или трайно) и дори смърт.
- ▶ Ако имате толкова ниска кръвна захар, че да губите съзнание, ако се е налагало да Ви се инжектира глюкагон или ако сте имали много случаи на ниска кръвна захар, консултирайте се с лекар. Може да се наложи да бъдат коригирани количеството на инсулина или часовете на инжектиране, храната или физическото натоварване.

▶ Висока кръвна захар (хипергликемия)

Висока кръвна захар може да имате, ако:

- Не сте си инжектирали достатъчно инсулин.
- Забравите да приемете Вашия инсулин или спрете да приемате инсулин.
- Многократно приемате по-малко инсулин от необходимото.
- Имате инфекция и/или висока температура.
- Ядете повече от обикновено.
- Извършвате по-малко физически упражнения от обикновено.

Предупредителни признаци за висока кръвна захар:

Предупредителните признаци се появяват постепенно. Те включват: по-често уриниране; жажда; загуба на апетит; гадене или повръщане; чувство на сънливост или умора; зачервена суха кожа; сухота в устата и дъх с мирис на плодове (ацетон).

Какво да правите ако имате висока кръвна захар:

- ▶ Ако имате някой от тези признаци: проверете нивото на кръвната си захар, проверете урината си за кетони, ако можете, след това веднага потърсете медицинска помощ.
- ▶ Това може да са признаци на много сериозно състояние, наречено диабетна кетоацидоза (натрупване на киселина в кръвта, тъй като организмът разгражда мазнини вместо захар). Ако не се лекува, то може да доведе до диабетна кома и евентуално до смърт.

5. Как да съхранявате Levemir

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Levemir след датата на изтичане на срока на годност отбелязана върху етикета и картонената кутия на патрона след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Преди отваряне: Levemir Penfill, който не се използва, трябва да се съхранява в хладилник при 2°C до 8°C, далеч от охлаждащия елемент. Да не се замразява.

По време на употреба или когато се носи като резервен: Levemir Penfill, който се използва или се носи като резервен, не трябва да се съхранява в хладилник. Може да го носите със себе си и да го съхранявате при стайна температура (под 30°C) до 6 седмици.

Винаги съхранявайте патрона във външната картонена кутия, когато не го използвате, за да го предпазите от светлина.

Levemir трябва да се пази от прекомерна топлина и светлина.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Допълнителна информация

Какво съдържа Levemir

- Активната съставка е инсулин детемир. Всеки ml съдържа 100 U инсулин детемир. Всеки патрон съдържа 300 U инсулин детемир в 3 ml инжекционен разтвор. 1 единица (U) инсулин детемир отговаря на 1 международна единица (IU) човешки инсулин.
- Другите съставки са глицерол, фенол, метакрезол, цинков ацетат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, хлороводородна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Levemir и какво съдържа опаковката

Levemir представлява бистър, безцветен воден разтвор.

Опаковки от 1, 5 и 10 патрона по 3 ml. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Производителят може да бъде идентифициран по партидният номер, отпечатан върху картонената опаковка и етикета:

- Ако втория и третия знак са S6, P5, K7, R7, VG, FG или ZF, производител е Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Дания

- Ако втория и третия знак са Н7 или Т6, производител е Novo Nordisk Production SAS, 45 Avenue d'Orléans F-28002 Chartres, Франция.

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Levemir 100 U/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка Инсулин детемир (Insulin detemir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Levemir и за какво се използва
2. Преди да използвате Levemir
3. Как да използвате Levemir
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Levemir
6. Допълнителна информация

1. Какво представлява Levemir и за какво се използва

Levemir е модерен инсулин (инсулинов аналог) с дългодействащ ефект. Модерните инсулинови продукти са подобрени версии на човешкия инсулин.

Levemir се използва за намаляване на високото ниво на кръвната захар при възрастни, юноши и деца на възраст 2 и повече години със захарен диабет (диабет). Диабетът е заболяване, при което организмът Ви не произвежда достатъчно инсулин, за да контролира нивото на кръвната Ви захар. Levemir може да бъде използван в комбинация с таблетки за диабет или като допълващо лечение към лираглутид (Victoza), който се използва за лечение на диабет тип 2 при възрастни. Levemir може също да се използва със свързани с храненето кратко- или бързодействащи инсулинови лекарства.

Levemir има дълъг и стабилен намаляващ кръвната захар ефект в рамките на 3 до 4 часа след инжектиране.

Levemir осигурява до 24 часово покритие с базален инсулин.

2. Преди да използвате Levemir

Не използвайте Levemir

- ▶ Ако сте алергични (свръхчувствителни) към инсулин детемир или някоя от останалите съставки в Levemir (вижте точка 6. Допълнителна информация).
- ▶ Ако подозирате, че изпадате в хипогликемия (понижена кръвна захар) (вижте Други последици от диабета в точка 4).
- ▶ В инсулинови инфузионни помпи.
- ▶ Ако FlexPen е изпускан, повреден или смачкан.
- ▶ Ако не е съхраняван правилно или е замръзвал (вижте точка 5. Как да съхранявате Levemir).
- ▶ Ако инсулинът не изглежда бистър като вода и безцветен.

Ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас, не използвайте Levemir. Посъветвайте се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Преди да използвате Levemir

- ▶ Проверете етикета, за да се уверите, че това е правилният тип инсулин
- ▶ Винаги използвайте нова игла за всяка инжекция, за да предотвратите замърсяване.
- ▶ Иглите и Levemir FlexPen не трябва да се споделят с други лица.

Обърнете специално внимание при употребата на Levemir

Някои състояния и дейности могат да повлияят Вашата нужда от инсулин. Те включват:

- ▶ Ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб, или с надбъбречните, хипофизната или щитовидната жлези.
- ▶ При по-големи от обичайните физически натоварвания или когато искате да промените обичайната си диета, тъй като това може да повлияе върху нивото на кръвната захар.
- ▶ Ако сте болен/на, продължете да приемате Вашия инсулин и се консултирайте с Вашия лекар.
- ▶ При пътуване в чужбина преминаването през часови зони може да промени инсулиновите Ви нужди и времето на инжектиране. Консултирайте се с Вашия лекар, ако планирате подобно пътуване.
- ▶ Ако имате ниско ниво на албумин, трябва внимателно да следите нивото на кръвната си захар. Обсъдете това с Вашия лекар.

Употреба на други лекарства

Информирайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, включително такива, отпускани без рецепта. Някои лекарства оказват влияние върху действието на кръвната захар във Вашия организъм и могат да повлияят на инсулиновата Ви доза. По-долу са изброени лекарствата, които най-често могат да повлияят на инсулиновото Ви лечение.

Нивото на кръвната Ви захар може да се понижи (хипогликемия), ако приемате:

- Други лекарства за лечение на диабет
- Инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори) (използвани за лечение на депресия)
- Бета-блокери (използвани за лечение на високо кръвно налягане)
- Инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) (използвани за лечение на някои сърдечни заболявания или високо кръвно налягане)
- Салицилати (използвани за облекчаване на болка и понижаване на температура)
- Анаболни стероиди (като тестостерон)
- Сулфонамиди (използвани за лечение на инфекции).

Нивото на кръвната Ви захар може да се повиши (хипергликемия), ако приемате:

- Перорални контрацептиви (противозачатъчни таблетки)
- Тиазиди (използвани за лечение на високо кръвно налягане или прекомерно задържане на течности)
- Глюкокортикоиди (като „кортизон”, използвани за лечение на възпаление)
- Хормони на щитовидната жлеза (използвани за лечение на нарушения на щитовидната жлеза)
- Симпатикомиметици (като епинефрин (адреналин), или салбутамол, тербуталин, използвани за лечение на астма)
- Растежен хормон (лекарство за стимулиране на растежа на костите и тялото и с изразено влияние върху обменните процеси в организма)
- Даназол (лекарство, действало върху овулацията).

Октреотид и ланреотид (използвани за лечение на акромегалия, рядко срещано хормонално нарушение, което обикновено се развива при хора на средна възраст, причинено от свръхпроизводство на растежен хормон от хипофизата) могат да повишат или да понижат нивото на кръвната захар.

Бета-блокери (използвани за лечение на високо кръвно налягане) могат да отслабят или потиснат изцяло първите предупредителни признаци, които Ви помагат да разпознаете ниската кръвна захар.

Пиоглитазон (таблетки, използвани за лечение на диабет тип 2)

Някои пациенти с дългогодишен диабет тип 2 и сърдечно заболяване или прекаран инсулт, лекувани с пиоглитазон и инсулин, развиват сърдечна недостатъчност. Информирайте Вашия лекар възможно най-скоро, ако усетите признаци на сърдечна недостатъчност, като необичаен задух или бързо повишаване на теллото, или локализирано подуване (оток).

Ако сте приемали някое от лекарствата описани тук, информирайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Консумация на алкохол и прием на Levemir

- ▶ Ако консумирате алкохол, нуждата Ви от инсулин може да се промени, тъй като нивото на кръвната Ви захар може да се повиши или понижи. Препоръчва се внимателно наблюдение.

Бременност и кърмене

- ▶ Ако сте бременна или планирате бременност, моля, свържете се с Вашия лекар за съвет. Може да се наложи промяна в дозата на Вашия инсулин по време на бременността и след раждането. Внимателният контрол на Вашия диабет и предотвратяването на хипогликемия са важни за здравето на Вашето бебе.
- ▶ Ако кърмите, консултирайте се с Вашия лекар, тъй като може да се нуждаете от корекция на дозите инсулин.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете каквото и да е лекарство, докато сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

- ▶ Моля попитайте Вашия лекар дали може да шофирате или работите с машини:
 - Ако често получавате хипогликемия.
 - Ако трудно разпознавате хипогликемията.

Ако кръвната Ви захар е ниска или висока, концентрацията и способността Ви да реагирате могат да бъдат засегнати, следователно също и способността Ви да шофирате или работите с машини. Имайте предвид, че може да изложите себе си и други хора на опасност.

Важна информация относно някои от съставките в Levemir

Levemir съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. Levemir практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Levemir

В каква доза и кога да прилагате Вашия инсулин

Винаги използвайте Вашия инсулин, както Ви е предписал Вашия лекар и следвайте съветите му внимателно.

Levemir може да се използва в комбинация с таблетки за диабет или като допълващо лечение към лираглутид (Victoza), който се използва за лечение на диабет тип 2 при възрастни. Levemir може също да се използва със свързани с храненето бързодействащи инсулинови лекарства.

Ако лекарят Ви смени типа или марката инсулин, който използвате, може да се наложи да промени дозата Ви. Не сменяйте Вашия инсулин, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва да го направите.

Употреба при деца

Levemir може да се използва при юноши и деца на възраст 2 и повече години.

Липсва опит от употреба на Levemir при деца на възраст под 2 години.

Употреба при специални групи пациенти

Ако имате намалена бъбречна или чернодробна функция, или ако сте на възраст над 65 години, трябва по-редовно да проверявате кръвната си захар и да обсъждате промените в инсулиновата Ви доза с Вашия лекар.

Колко често да се инжектира

Когато Levemir се използва в комбинация с таблетки за диабет или като допълващо лечение към лираглутид, Levemir трябва да се прилага веднъж дневно. Когато Levemir се използва като част от базално-болусен инсулинов режим, Levemir трябва да се прилага веднъж или два пъти дневно, в зависимост от нуждите на пациента. Дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално. Може да се инжектира по всяко време на деня, но по едно и също време всеки ден. При пациенти, които за оптимизиране на контрола на кръвната захар се нуждаят от двукратно инжектиране, вечерната доза може да се приложи вечер или преди лягане.

Как и къде да се инжектира

Levemir е предназначен за инжектиране под кожата (подкожно). Никога не инжектирайте инсулина директно във вена (интравенозно) или мускул (интрамускулно). При всяка инжекция променяйте мястото на инжектиране в определената област от кожата, която използвате. Това може да намали риска от образуване на бучки или вдлъбнатини на кожата (вижте точка 4, Възможни нежелани реакции). Най-подходящите места за инжектиране са: предната част на бедрата, предната част на талията (корема) или мишниците. Винаги трябва да измервате кръвната си захар редовно.

Как се работи с Levemir FlexPen

Levemir FlexPen е предварително напълнена писалка с цветно кодиране за еднократна употреба, съдържаща инсулин детемир.

Прочетете внимателно инструкциите за употреба, включени в тази листовка. Трябва да използвате писалката, както е описано в Инструкциите за Употреба.

Винаги се уверявайте, че използвате правилната писалка, преди да инжектирате Вашия инсулин.

Ако сте използвали повече от необходимата доза инсулин

Ако инжектирате твърде много инсулин, кръвната Ви захар става твърде ниска, това се нарича хипогликемия. Вижте Други последици от диабета в точка 4.

Ако сте пропуснали да използвате Вашия инсулин

Ако забравите да си инжектирате инсулин, кръвната Ви захар може да стане твърде висока, това се нарича хипергликемия. Вижте Други последици от диабета в точка 4.

Ако сте спрели употребата на инсулин

Не спирайте да си инжектирате инсулин, без да говорите с лекар, който ще Ви посъветва какво трябва да се направи. Това може да доведе до много висока кръвна захар (тежка хипергликемия) и кетоацидоза. Вижте Други последици от диабета в точка 4.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Levemig може да причини нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции

Засягат повече от 1 на 10 души.

Ниска кръвна захар (хипогликемия): Вижте подробности в Други последици от диабета в точка 4.

Чести нежелани реакции

Засягат по-малко от 1 на 10 души.

Реакции на мястото на инжектиране (болка, зачервяване, уртикария, възпаление, посиняване, подуване и сърбеж): Те обикновено изчезват след няколко седмици употреба на инсулин. В случай, че не изчезнат, се консултирайте с Вашия лекар. Ако получите сериозни или продължителни реакции, може да се наложи да спрете прилагането на Levemig и да използвате друг инсулин.

Нечести нежелани реакции

Засягат по-малко от 1 на 100 души.

Признаци на алергия: Могат да се появят уртикария и обрив.

Потърсете медицинска помощ незабавно:

- Ако се появят горепосочените признаци на алергия, или
 - Ако изведнъж се почувствате зле и: започнете да се изпотявате; започнете да повръщате; имате затруднено дишане; имате ускорено биене на сърцето; имате чувство на замаяване.
- Ако забележите някоя от тези реакции, веднага потърсете съвет от лекар.

Зрителни нарушения: Когато започнете за пръв път лечение с инсулин, може да получите зрителни нарушения, но те обикновено са временни.

Промени в мястото на инжектиране (липодистрофия): Маснатата тъкан под кожата на мястото на инжектиране може да изтънее (липоатрофия) или да се удебели (липохипертрофия). С промяната на мястото при всяка инжекция може да се помогне за намаляване на риска от развитие на такива кожни промени. Ако забележите кожата Ви да хлътва или да се удебелява на мястото на инжектиране, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра. Тези реакции могат да

станат по-тежки или могат да променят усвояването на Вашия инсулин, ако инжектирате на такова място.

Подуване на ставите: При започване на употребата на инсулин, задържане на вода може да доведе до подуване около глезените и други стави. Обикновено това скоро изчезва.

Диабетна ретинопатия (свързано с диабета заболяване на очите, което може да доведе до загуба на зрение): Ако имате диабетна ретинопатия и нивото на кръвната Ви захар се нормализира много бързо, ретинопатията може да се влоши. Консултирайте се с Вашия лекар по този въпрос.

Редки нежелани реакции

Засягат по-малко от 1 на 1 000 души.

Болезнена невропатия (болка, дължаща се на увреждане на нервите): Ако стойностите на кръвната Ви захар се нормализират много бързо, е възможно да получите свързана с нерв болка – това се нарича остра болезнена невропатия и обикновено е с преходен характер.

Много редки нежелани реакции

Засягат по-малко от 1 на 10 000 души.

Тежка алергична реакция към Levemir или някоя от съставките му (наречена системна алергична реакция). Вижте също предупрежденията в точка 2. Преди да използвате Levemir.

- ▶ Ако някоя от описаните нежелани лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Други последици от диабета

▶ Ниска кръвна захар (хипогликемия)

Ниска кръвна захар може да имате, ако:

- Инжектирате твърде много инсулин.
- Ядете твърде малко или пропуснете хранене.
- Извършвате повече физическа дейност от обикновено.
- Консумирате алкохол (Вижте Консумация на алкохол и прием на Levemir в точка 2).

Предупредителни признаци за ниска кръвна захар:

Предупредителните признаци могат да се появят внезапно и може да включват: студена пот; хладна бледа кожа; главоболие; ускорено биене на сърцето; гадене; чувство на силен глад; временни промени в зрението; сънливост; необичайна умора и слабост; нервност или треперене; чувство на безпокойство; обърканост; трудно съсредоточаване.

Какво да правите, ако имате ниска кръвна захар:

- ▶ Ако имате ниска кръвна захар, приемете глюкозни таблетки или друга закуска с високо съдържание на захар (сладки, бисквити, плодов сок). Измерете кръвната си захар, ако е възможно и си починете. За всеки случай, винаги носете със себе си глюкозни таблетки, сладки, бисквити или плодов сок.

Когато симптомите на ниска кръвна захар изчезнат или когато нивото на кръвната захар се стабилизира, продължете инсулиновото лечение, както обикновено.

- ▶ Информирайте хората около Вас, че имате диабет и какви могат да бъдат последствията, включително риска да припаднете (да изпаднете в безсъзнание), в резултат на ниска кръвна захар. Уведомете ги, че ако припаднете, те трябва да Ви обърнат настрани и

веднага да потърсят медицинска помощ. Не трябва да Ви дават нищо за ядене или пиене, поради риск от задушаване.

Вие може да дойдете в съзнание по-бързо след инжектиране на хормона глюкагон от лице, което знае как да го използва. Ако Ви е инжектиран глюкагон, веднага след идването Ви в съзнание, ще имате нужда от глюкоза или закуска, съдържаща захар. Ако лечението с глюкагон не Ви действа, трябва да се лекувате в болница.

- ▶ Ако продължителната, тежка ниска кръвна захар не се лекува, тя може да предизвика мозъчно увреждане (временно или трайно) и дори смърт.
- ▶ Ако имате толкова ниска кръвна захар, че да губите съзнание, ако се е налагало да Ви се инжектира глюкагон или ако сте имали много случаи на ниска кръвна захар, консултирайте се с лекар. Може да се наложи да бъдат коригирани количеството на инсулина или часовете на инжектиране, храната или физическото натоварване.
- ▶ **Висока кръвна захар (хипергликемия)**

Висока кръвна захар може да имате, ако:

- Не сте си инжектирали достатъчно инсулин.
- Забравите да приемете Вашия инсулин или спрете да приемате инсулин.
- Многократно приемате по-малко инсулин от необходимото.
- Имате инфекция и/или висока температура.
- Ядете повече от обикновено.
- Извършвате по-малко физически упражнения от обикновено.

Предупредителни признаци за висока кръвна захар:

Предупредителните признаци се появяват постепенно. Те включват: по-често уриниране; жажда; загуба на апетит; гадене или повръщане; чувство на сънливост или умора; зачервена суха кожа; сухота в устата и дъх с мирис на плодове (ацетон).

Какво да правите ако имате висока кръвна захар:

- ▶ Ако имате някой от тези признаци: проверете нивото на кръвната си захар, проверете урината си за кетони, ако можете, след това веднага потърсете медицинска помощ.
- ▶ Това може да са признаци на много сериозно състояние, наречено диабетна кетоацидоза (натрупване на киселина в кръвта, тъй като организмът разгражда мазнини вместо захар). Ако не се лекува, то може да доведе до диабетна кома и евентуално до смърт.

5. Как да съхранявате Levemir

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Levemir след датата на изтичане на срока на годност, отбелязана върху етикета и картонената кутия на FlexPen след „Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Преди отваряне: Levemir FlexPen, който не се използва, трябва да се съхранява в хладилник при 2°C до 8°C, далеч от охлаждащия елемент. Да не се замразява.

По време на употреба или когато се носи като резервен: Levemir FlexPen, който се използва или се носи като резервен, не трябва да се съхранява в хладилник. Може да го носите със себе си и да го съхранявате при стайна температура (под 30°C) до 6 седмици.

Винаги съхранявайте Вашия FlexPen с поставена капачка, когато не го използвате, за да го предпазите от светлина.

Levemir трябва да се пази от прекомерна топлина и светлина.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Допълнителна информация

Какво съдържа Levemir

- Активната съставка е инсулин детемир. Всеки ml съдържа 100 U инсулин детемир. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 300 U инсулин детемир в 3 ml инжекционен разтвор. 1 единица (U) инсулин детемир отговаря на 1 международна единица (IU) човешки инсулин.
- Другите съставки са глицерол, фенол, метакрезол, цинков ацетат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, хлороводородна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Levemir и какво съдържа опаковката

Levemir представлява бистър, безцветен воден разтвор.

Опаковки от 1 (с или без игли), 5 (без игли) или 10 (без игли) предварително напълнени писалки по 3 ml. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Производителят може да бъде идентифициран по партидния номер, отпечатан върху картонената опаковка и етикета:

- Ако втория и третия знак са S6, P5, K7, R7, VG, FG или ZF, производител е Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Дания
- Ако втория и третия знак са H7 или T6, производител е Novo Nordisk Production SAS, 45 Avenue d'Orléans F-28002 Chartres, Франция.

Сега обърнете листовката за повече информация как да използвате Вашия FlexPen.

Дата на последно одобрение на листовката

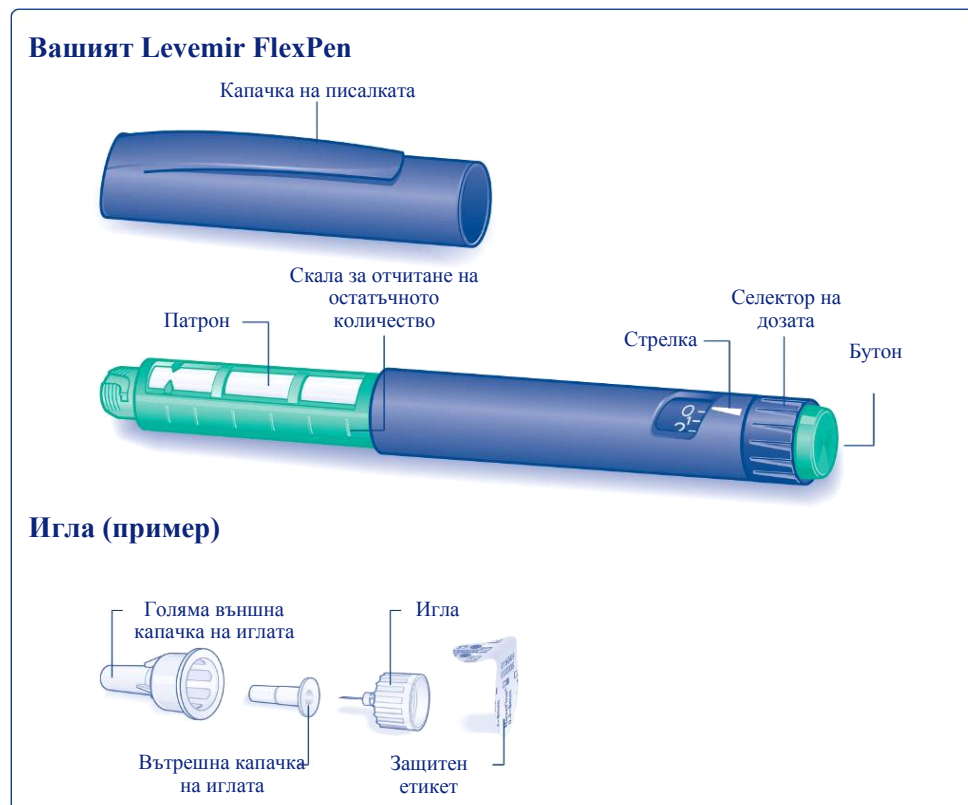
Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

LEVEMIR инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка. FlexPen. ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Моля, прочетете внимателно следните инструкции, преди да използвате Вашия Levemir FlexPen.

Вашият FlexPen е уникална дозираща инсулинова писалка.

- ▶ Можете да набирате дози от 1 до 60 единици на стъпки от 1 единица.
- ▶ FlexPen е предназначен за употреба с игли за еднократна употреба NovoFine и NovoTwist с дължина до 8 mm.
- ▶ Като предпазна мярка, винаги носете със себе си резервно инжектиращо устройство за инсулин, в случай че Вашият FlexPen се загуби или повреди.



Поддръжка

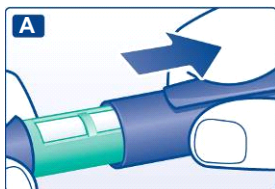
- ▶ Вашият FlexPen е проектиран да работи точно и безопасно. С него трябва да се работи внимателно. Ако е изпускан или смачкан, има риск от повреда и изтичане на инсулин.
- ▶ Може да почистите външната повърхност на Вашия FlexPen, като го избършете с медицински тампон, напоен с дезинфектант. Не го мокрете, не го мийте или смазвайте. Това може да повреди писалката.
- ▶ Не пълнете повторно Вашия FlexPen.

Подготовка на Вашия Levemir FlexPen

Проверете етикета, за да се уверите, че Вашият FlexPen съдържа правилния тип инсулин.

A

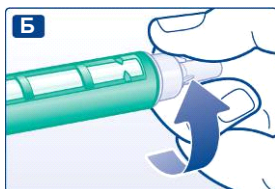
Свалете капачката на писалката.



А

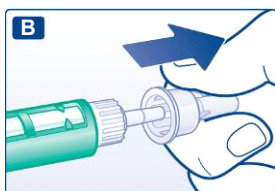
Вземете нова игла и откъснете защитния етикет.

Завийте иглата право и плътно върху Вашия FlexPen.



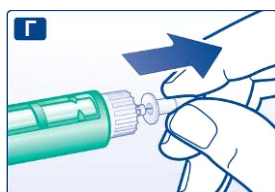
Б

Издърпайте голямата външна капачка на иглата и я запазете за по-късно.



В

Издърпайте вътрешната капачка на иглата и я изхвърлете.



- Винаги използвайте нова игла за всяка инжекция, за да предотвратите замърсяване.
- Внимавайте да не огънете или повредите иглата преди употреба.
- За да намалите риска от неволно убождане, никога не поставяйте отново вътрешната капачка на иглата, след като сте я отстранили от иглата.

Проверка на изтичането на инсулин

При нормална употреба, преди всяка инжекция в патрона могат да се съберат малки количества въздух. За да избегнете инжектирането на въздух и за да осигурите правилно дозиране:

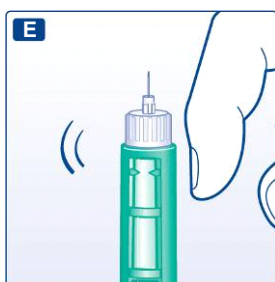
Д

Завъртете селектора на дозата, за да изберете 2 единици.



Е

Дръжте Вашия FlexPen с насочена нагоре игла и леко почукайте патрона с пръста си няколко пъти, така че всички въздушни мехурчета да се съберат в горния край на патрона.



Ж

Задържайки иглата нагоре, натиснете бутона докрай. Селекторът на дозата се връща на “0”.

На върха на иглата трябва да се появи капка инсулин. Ако това не стане, сменете иглата и повторете процедурата не повече от 6 пъти.

Ако и тогава не се появи капка инсулин, писалката е дефектна и трябва да използвате нова.



Избиране на дозата

Проверете дали селекторът на дозата сочи “0”.

З

Завъртете селектора на дозата, за да изберете броя единици, които трябва да си инжектирате.

Дозата **може да бъде коригирана** чрез завъртане на селектора на дозата напред или назад, докато правилната доза застане срещу стрелката. Когато въртите селектора на дозата, внимавайте да не натиснете бутона, тъй като инсулинът ще изтече.

Не можете да изберете доза, по-голяма от броя на единиците, останали в патрона.



- Не използвайте скалата за отчитане на остатъчното количество за измерване на Вашата доза инсулин.

Инжектиране

Вкарайте иглата подкожно. Използвайте техниката на инжектиране, препоръчана от Вашия лекар или медицинска сестра.

И

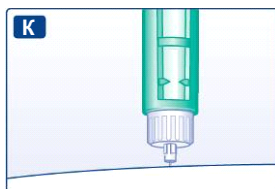
Инжектирайте дозата, като натиснете на бутона докрай, докато „0” застане срещу стрелката. Внимавайте да натискате бутона, само когато инжектирате.

Завъртането на селектора на дозата няма да инжектира инсулин.



К

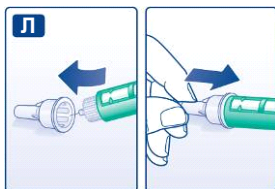
- ▶ Дръжте **бутона натиснат докрай** и оставете иглата да стои под кожата **поне 6 секунди**. Това ще осигури инжектиране на цялата доза.
- ▶ Извадете иглата от кожата и след това спрете да натискате бутона.



Л

Вкарайте иглата в голямата външна капачка на иглата, без да я докосвате. Когато иглата е покрита, внимателно натиснете голямата външна капачка на иглата докрай и развийте иглата.

Изхвърлете я внимателно и поставете отново капачката на писалката.



- Винаги отстранявайте иглата след всяко инжектиране и съхранявайте FlexPen без прикрепена игла. В противен случай течността може да изтече, което може да доведе до неточно дозиране.
- Обслужващите лица трябва да бъдат много внимателни при работа с използвани игли, за да се избегне рискът от убождане.
- Изхвърлете използвания FlexPen внимателно, без прикрепена игла.
- Иглите и Levemir FlexPen не трябва да се споделят с други лица.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Levemir 100 U/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка Инсулин детемир (Insulin detemir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Levemir и за какво се използва
2. Преди да използвате Levemir
3. Как да използвате Levemir
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Levemir
6. Допълнителна информация

1. Какво представлява Levemir и за какво се използва

Levemir е модерен инсулин (инсулинов аналог) с дългодействащ ефект. Модерните инсулинови продукти са подобрени версии на човешкия инсулин.

Levemir се използва за намаляване на високото ниво на кръвната захар при възрастни, юноши и деца на възраст 2 и повече години със захарен диабет (диабет). Диабетът е заболяване, при което организмът Ви не произвежда достатъчно инсулин, за да контролира нивото на кръвната Ви захар. Levemir може да бъде използван в комбинация с таблетки за диабет или като допълващо лечение към лираглутид (Victoza), който се използва за лечение на диабет тип 2 при възрастни. Levemir може също да се използва със свързани с храненето кратко- или бързодействащи инсулинови лекарства.

Levemir има дълъг и стабилен намаляващ кръвната захар ефект в рамките на 3 до 4 часа след инжектиране.

Levemir осигурява до 24 покритие с базален инсулин.

2. Преди да използвате Levemir

Не използвайте Levemir

- ▶ Ако сте алергични (свръхчувствителни) към инсулин детемир или някоя от останалите съставки на Levemir (вижте точка 6. Допълнителна информация).
- ▶ Ако подозирате, че изпадате в хипогликемия (понижена кръвна захар) (вижте Други последици от диабета в точка 4).
- ▶ В инсулинови инфузионни помпи.
- ▶ Ако InnoLet е изпускан, повреден или смачкан.
- ▶ Ако не е съхраняван правилно или е замръзвал (вижте точка 5. Как да съхранявате Levemir).
- ▶ Ако инсулинът не изглежда бистър като вода и безцветен.

Ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас, не използвайте Levemir. Посъветвайте се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Преди да използвате Levemir

- ▶ Проверете етикета, за да се уверите, че това е правилният тип инсулин
- ▶ Винаги използвайте нова игла за всяка инжекция, за да предотвратите замърсяване.
- ▶ Иглите и Levemir InnoLet не трябва да се споделят с други лица.

Обърнете специално внимание при употребата на Levemir

Някои състояния и дейности могат да повлияят Вашата нужда от инсулин. Те включват:

- ▶ Ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб, или с надбъбречните, хипофизната или щитовидната жлези.
- ▶ При по-големи от обичайните физически натоварвания или когато искате да промените обичайната си диета, тъй като това може да повлияе върху нивото на кръвната захар.
- ▶ Ако сте болен/на продължете да приемате Вашия инсулин и се консултирайте с Вашия лекар.
- ▶ При пътуване в чужбина преминаването през часови зони може да промени инсулиновите Ви нужди и времето на инжектиране. Консултирайте се с Вашия лекар, ако планирате подобно пътуване.
- ▶ Ако имате ниско ниво на албумин, трябва внимателно да следите нивото на кръвната си захар. Обсъдете това с Вашия лекар.

Употреба на други лекарства

Информирайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, включително такива, отпускани без рецепта. Някои лекарства оказват влияние върху действието на кръвната захар във Вашия организъм и могат да повлияят на инсулиновата Ви доза. По-долу са изброени лекарствата, които най-често могат да повлияят на инсулиновото Ви лечение.

Нивото на кръвната Ви захар може да се понижи (хипогликемия), ако приемате:

- Други лекарства за лечение на диабет
- Инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори) (използвани за лечение на депресия)
- Бета-блокери (използвани за лечение на високо кръвно налягане)
- Инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) (използвани за лечение на някои сърдечни заболявания или високо кръвно налягане)
- Салицилати (използвани за облекчаване на болка и понижаване на температура)
- Анаболни стероиди (като тестостерон)
- Сулфонамиди (използвани за лечение на инфекции).

Нивото на кръвната Ви захар може да се повиши (хипергликемия), ако приемате:

- Перорални контрацептиви (противозачатъчни таблетки)
- Тиазиди (използвани за лечение на високо кръвно налягане или прекомерно задържане на течности)
- Глюкокортикоиди (като „кортизон”, използвани за лечение на възпаление)
- Хормони на щитовидната жлеза (използвани за лечение на нарушения на щитовидната жлеза)
- Симпатикомиметици (като епинефрин (адреналин), или салбутамол, тербуталин, използвани за лечение на астма)
- Растежен хормон (лекарство за стимулиране на растежа на костите и тялото и с изразено влияние върху обменните процеси в организма)
- Даназол (лекарство, действало върху овулацията).

Октреотид и ланреотид (използвани за лечение на акромегалия, рядко срещано хормонално нарушение, което обикновено се развива при хора на средна възраст, причинено от свръхпроизводство на растежен хормон от хипофизата) могат да повишат или да понижат нивото на кръвната захар.

Бета-блокери (използвани за лечение на високо кръвно налягане) могат да отслабят или потиснат изцяло първите предупредителни признаци, които Ви помагат да разпознаете ниската кръвна захар.

Пиоглитазон (таблетки, използвани за лечение на диабет тип 2)

Някои пациенти с дългогодишен диабет тип 2 и сърдечно заболяване или прекаран инсулт, лекувани с пиоглитазон и инсулин, развиват сърдечна недостатъчност. Информирайте Вашия лекар възможно най-скоро, ако усетите признаци на сърдечна недостатъчност, като необичаен задух или бързо повишаване на теллото, или локализирано подуване (оток).

Ако сте приемали някое от лекарствата описани тук, информирайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Консумация на алкохол и прием на Levemir

▶ Ако консумирате алкохол, нуждата Ви от инсулин може да се промени, тъй като нивото на кръвната Ви захар може да се повиши или понижи. Препоръчва се внимателно наблюдение.

Бременност и кърмене

- ▶ Ако сте бременна или планирате бременност, моля, свържете се с Вашия лекар за съвет. Може да се наложи промяна в дозата на Вашия инсулин по време на бременността и след раждането. Внимателният контрол на Вашия диабет и предотвратяването на хипогликемия са важни за здравето на Вашето бебе.
- ▶ Ако кърмите, консултирайте се с Вашия лекар, тъй като може да се нуждаете от корекция на дозите инсулин.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете каквото и да е лекарство, докато сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

- ▶ Моля, попитайте Вашия лекар дали може да шофирате или работите с машини:
 - Ако често получавате хипогликемия.
 - Ако трудно разпознавате хипогликемията.

Ако кръвната Ви захар е ниска или висока, концентрацията и способността Ви да реагирате могат да бъдат засегнати, следователно също и способността Ви да шофирате или работите с машини. Имайте предвид, че може да изложите себе си и други хора на опасност.

Важна информация относно някои от съставките в Levemir

Levemir съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. Levemir практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Levemir

В каква доза и кога да прилагате Вашия инсулин

Винаги използвайте Вашия инсулин, както Ви е предписал Вашия лекар и следвайте съветите му внимателно.

Levemir може да се използва в комбинация с таблетки за диабет или като допълващо лечение към лираглутид (Victoza), който се използва за лечение на диабет тип 2 при възрастни. Levemir може също да се използва със свързани с храненето бързодействащи инсулинови лекарства.

Ако лекарят Ви смени типа или марката инсулин, който използвате, може да се наложи да промени дозата Ви. Не сменяйте Вашия инсулин, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва да го направите.

Употреба при деца

Levemir може да се използва при юноши и деца на възраст 2 и повече години.

Липсва опит от употреба на Levemir при деца на възраст под 2 години.

Употреба при специални групи пациенти

Ако имате намалена бъбречна или чернодробна функция, или ако сте на възраст над 65 години, трябва по-редовно да проверявате кръвната си захар и да обсъждате промените в инсулиновата Ви доза с Вашия лекар.

Колко често да се инжектира

Когато Levemir се използва в комбинация с таблетки за диабет или като допълващо лечение към лираглутид, Levemir трябва да се прилага веднъж дневно. Когато Levemir се използва като част от базално-болусен инсулинов режим, Levemir трябва да се прилага веднъж или два пъти дневно, в зависимост от нуждите на пациента. Дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално. Може да се инжектира по всяко време на деня, но по едно и също време всеки ден. При пациенти, които за оптимизиране на контрола на кръвната захар се нуждаят от двукратно инжектиране, вечерната доза може да се приложи вечер или преди лягане.

Как и къде да се инжектира

Levemir е предназначен за инжектиране под кожата (подкожно). Никога не инжектирайте инсулина директно във вена (интравенозно) или мускул (интрамускулно). При всяка инжекция променяйте мястото на инжектиране в определената област от кожата, която използвате. Това може да намали риска от образуване на бучки или вдлъбнатини на кожата (вижте точка 4, Възможни нежелани реакции). Най-подходящите места за инжектиране са: предната част на бедрата, предната част на талията (корема) или мишниците. Винаги трябва да измервате кръвната си захар редовно.

Как се работи с Levemir InnoLet

Levemir InnoLet е предварително напълнена писалка за еднократна употреба, съдържаща инсулин детемир.

Прочетете внимателно инструкциите за употреба, включени в тази листовка. Трябва да използвате писалката, както е описано в Инструкциите за Употреба.

Винаги се уверявайте, че използвате правилната писалка, преди да инжектирате Вашия инсулин.

Ако сте използвали повече от необходимата доза инсулин

Ако инжектирате твърде много инсулин, кръвната Ви захар става твърде ниска, това се нарича хипогликемия. Вижте Други последици от диабета в точка 4.

Ако сте пропуснали да използвате Вашия инсулин

Ако забравите да си инжектирате инсулин, кръвната Ви захар може да стане твърде висока, това се нарича хипергликемия. Вижте Други последици от диабета в точка 4.

Ако сте спрели употребата на инсулин

Не спирайте да си инжектирате инсулин, без да говорите с лекар, който ще Ви посъветва какво трябва да се направи. Това може да доведе до много висока кръвна захар (тежка хипергликемия) и кетоацидоза. Вижте Други последици от диабета в точка 4.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Levemir може да причини нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции

Засягат повече от 1 на 10 души.

Ниска кръвна захар (хипогликемия): Вижте подробности в Други последици от диабета в точка 4.

Чести нежелани реакции

Засягат по-малко от 1 на 10 души.

Реакции на мястото на инжектиране (болка, зачервяване, уртикария, възпаление, посиняване, подуване и сърбеж): Те обикновено изчезват след няколко седмици употреба на инсулин. В случай, че не изчезнат, се консултирайте с Вашия лекар. Ако получите сериозни или продължителни реакции, може да се наложи да спрете прилагането на Levemir и да използвате друг инсулин.

Нечести нежелани реакции

Засягат по-малко от 1 на 100 души.

Признаци на алергия: Могат да се появят уртикария и обрив.

Потърсете медицинска помощ незабавно:

- Ако се появят горепосочените признаци на алергия, или
 - Ако изведнъж се почувствате зле и: започнете да се изпотявате; започнете да повръщате; имате затруднено дишане; имате ускорено биене на сърцето; имате чувство на замаяване.
- ▶ Ако забележите някоя от тези реакции, веднага потърсете съвет от лекар.

Зрителни нарушения: Когато започнете за пръв път лечение с инсулин, може да получите зрителни нарушения, но те обикновено са временни.

Промени в мястото на инжектиране (липодистрофия): Маснатата тъкан под кожата на мястото на инжектиране може да изтънее (липоатрофия) или да се удебели (липохипертрофия). С промяната на мястото при всяка инжекция може да се помогне за намаляване на риска от развитие на такива кожни промени. Ако забележите кожата Ви да хлътва или да се удебелява на мястото на инжектиране, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра. Тези реакции могат да

станат по-тежки или могат да променят усвояването на Вашия инсулин, ако инжектирате на такова място.

Подуване на ставите: При започване на употребата на инсулин, задържане на вода може да доведе до подуване около глезените и други стави. Обикновено това скоро изчезва.

Диабетна ретинопатия (свързано с диабета заболяване на очите, което може да доведе до загуба на зрение): Ако имате диабетна ретинопатия и нивото на кръвната Ви захар се нормализира много бързо, ретинопатията може да се влоши. Консултирайте се с Вашия лекар по този въпрос.

Редки нежелани реакции

Засягат по-малко от 1 на 1 000 души.

Болезнена невропатия (болка, дължаща се на увреждане на нервите): Ако стойностите на кръвната Ви захар се нормализират много бързо, е възможно да получите свързана с нерв болка – това се нарича остра болезнена невропатия и обикновено е с преходен характер.

Много редки нежелани реакции

Засягат по-малко от 1 на 10 000 души.

Тежка алергична реакция към Levemir или някоя от съставките му (наречена системна алергична реакция). Вижте също предупрежденията в точка 2. Преди да използвате Levemir.

- ▶ Ако някоя от описаните нежелани лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Други последици от диабета

▶ Ниска кръвна захар (хипогликемия)

Ниска кръвна захар може да имате, ако:

- Инжектирате твърде много инсулин.
- Ядете твърде малко или пропуснете хранене.
- Извършвате повече физическа дейност от обикновено.
- Консумирате алкохол (Вижте Консумация на алкохол и прием на Levemir в точка 2).

Предупредителни признаци за ниска кръвна захар:

Предупредителните признаци могат да се появят внезапно и може да включват: студена пот; хладна бледа кожа; главоболие; ускорено биене на сърцето; гадене; чувство на силен глад; временни промени в зрението; сънливост; необичайна умора и слабост; нервност или треперене; чувство на безпокойство; обърканост; трудно съсредоточаване.

Какво да правите, ако имате ниска кръвна захар:

- ▶ Ако имате ниска кръвна захар, приемете глюкозни таблетки или друга закуска с високо съдържание на захар (сладки, бисквити, плодов сок). Измерете кръвната си захар, ако е възможно и си починете. За всеки случай, винаги носете със себе си глюкозни таблетки, сладки, бисквити или плодов сок.

Когато симптомите на ниска кръвна захар изчезнат или когато нивото на кръвната захар се стабилизира, продължете инсулиновото лечение, както обикновено.

- ▶ Информирайте хората около Вас, че имате диабет и какви могат да бъдат последствията, включително риска да припаднете (да изпаднете в безсъзнание), в резултат на ниска кръвна захар. Уведомете ги, че ако припаднете, те трябва да Ви обърнат настрана и

веднага да потърсят медицинска помощ. Не трябва да Ви дават нищо за ядене или пиене, поради риск от задушаване.

Вие може да дойдете в съзнание по-бързо след инжектиране на хормона глюкагон от лице, което знае как да го използва. Ако Ви е инжектиран глюкагон, веднага след идването Ви в съзнание, ще имате нужда от глюкоза или закуска, съдържаща захар. Ако лечението с глюкагон не Ви действа, трябва да се лекувате в болница.

- ▶ Ако продължителната, тежка ниска кръвна захар не се лекува, тя може да предизвика мозъчно увреждане (временно или трайно) и дори смърт.
- ▶ Ако имате толкова ниска кръвна захар, че да губите съзнание, ако се е налагало да Ви се инжектира глюкагон или ако сте имали много случаи на ниска кръвна захар, консултирайте се с лекар. Може да се наложи да бъдат коригирани количеството на инсулина или часовете на инжектиране, храната или физическото натоварване.

▶ **Висока кръвна захар (хипергликемия)**

Висока кръвна захар може да имате, ако:

- Не сте си инжектирали достатъчно инсулин.
- Забравите да приемете Вашия инсулин или спрете да приемате инсулин.
- Многократно приемате по-малко инсулин от необходимото.
- Имате инфекция и/или висока температура.
- Ядете повече от обикновено.
- Извършвате по-малко физически упражнения от обикновено.

Предупредителни признаци за висока кръвна захар:

Предупредителните признаци се появяват постепенно. Те включват: по-често уриниране; жажда; загуба на апетит; гадене или повръщане; чувство на сънливост или умора; зачервена суха кожа; сухота в устата и дъх с мирис на плодове (ацетон).

Какво да правите ако имате висока кръвна захар:

- ▶ Ако имате някой от тези признаци: проверете нивото на кръвната си захар, проверете урината си за кетони, ако можете, след това веднага потърсете медицинска помощ.
- ▶ Това може да са признаци на много сериозно състояние, наречено диабетна кетоацидоза (натрупване на киселина в кръвта, тъй като организмът разгражда мазнини вместо захар). Ако не се лекува, то може да доведе до диабетна кома и евентуално до смърт.

5. Как да съхранявате Levemir

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Levemir след датата на изтичане на срока на годност, отбелязана върху етикета и картонената кутия на InnoLet след „Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Преди отваряне: Levemir InnoLet, който не се използва, трябва да се съхранява в хладилник при 2°C до 8°C, далеч от охлаждащия елемент. Да не се замразява.

По време на употреба или когато се носи като резервен: Levemir InnoLet, който се използва или се носи като резервен, не трябва да се съхранява в хладилник. Може да го носите със себе си и да го съхранявате при стайна температура (под 30°C) до 6 седмици.

Винаги съхранявайте Вашия InnoLet с поставена капачка, когато не го използвате, за да го предпазите от светлина.

Levemir трябва да се пази от прекомерна топлина и светлина.

Лекарствата не трябва да се изхвърля в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Допълнителна информация

Какво съдържа Levemir

- Активната съставка е инсулин детемир. Всеки ml съдържа 100 U инсулин детемир. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 300 U инсулин детемир в 3 ml инжекционен разтвор. 1 единица (U) инсулин детемир отговаря на 1 международна единица (IU) човешки инсулин.
- Другите съставки са глицерол, фенол, метакрезол, цинков ацетат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, хлороводородна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Levemir и какво съдържа опаковката

Levemir представлява бистър, безцветен воден разтвор.

Опаковки от 1, 5 или 10 предварително напълнени писалки по 3 ml. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Сега обърнете листовката за повече информация как да използвате Вашия InnoLet.

Дата на последно одобрение на листовката

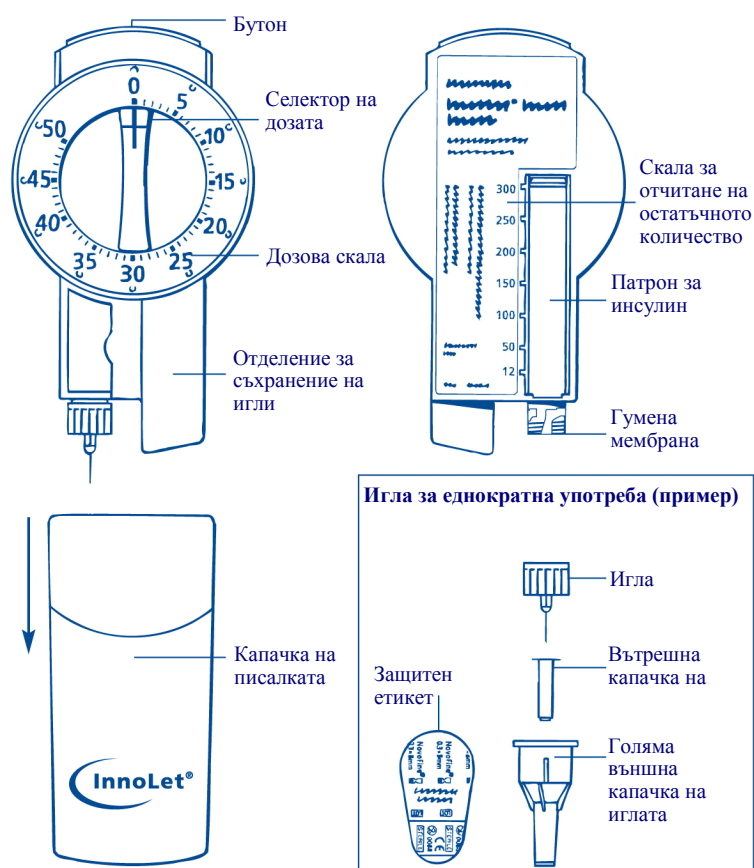
Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

LEVEMIR инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка. InnoLet. ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Моля, прочетете внимателно следните инструкции преди да използвате Вашия Levemir InnoLet

Въведение

- ▶ Вашият InnoLet е проста, компактна, предварително напълнена писалка, която инжектира от 1 до 50 единици, със стъпка от по 1 единица.
- ▶ InnoLet е предназначен за употреба с игли за еднократна употреба NovoFine или NovoTwist с дължина до 8 mm.
- ▶ Винаги носете със себе си резервно инжектиращо устройство за инсулин, в случай че Вашият InnoLet се загуби или повреди.

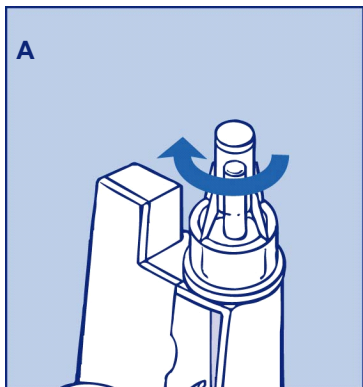


Подготовка за инжектиране

Проверете етикета, за да се уверите, че Вашият InnoLet съдържа правилния тип инсулин. Изтеглете капачката на писалката (както е показано със стрелката).

Поставяне на иглата

- Винаги използвайте нова игла за всяка инжекция, за да предотвратите замърсяване.
- Вземете нова игла и откъснете защитния етикет.
- Завийте иглата здраво и плътно върху Вашия InnoLet (картинка А).
- Винаги използвайте нова игла NovoFine за всяко инжектиране. Не прегъвайте или повреждайте иглата преди употреба.
- Изтеглете голямата външна и вътрешната капачки на иглата. Може да желаете да запазите голямата външна капачка на иглата в отделението за съхранение на игли.

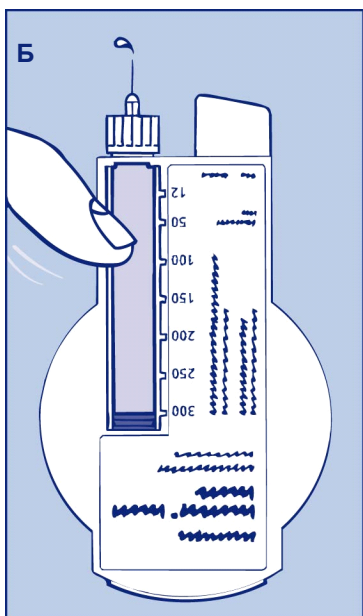


Отстраняване на въздуха преди всяка инжекция

При нормална употреба в иглата и в патрона могат да се съберат малки количества въздух. За да избегнете инжектирането на въздух и за да осигурите правилно дозиране:

- Наберете 2 единици, като завъртите селектора на дозата по посока на часовниковата стрелка.
- Дръжте Вашия InnoLet с иглата насочена нагоре и леко почукайте по патрона с пръст няколко пъти (картинка Б), така че всички мехурчета въздух да се съберат на върха на патрона.
- Задържайки иглата нагоре, натиснете бутона и селекторът на дозата се връща на "0".
- На върха на иглата трябва да се появи капка инсулин. Ако това не стане, сменете иглата и повторете процедурата не повече от 6 пъти.

Ако все още не се появява капка инсулин, устройството е дефектно и не трябва да се използва.

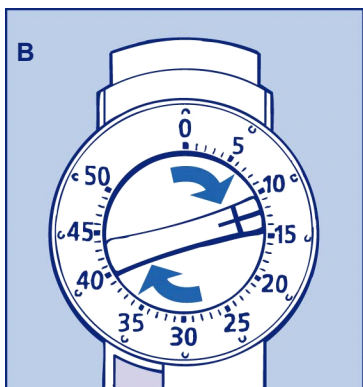


Набиране на дозата

- Винаги проверявайте дали бутонът е натиснат докрай и дали селекторът на дозата е нагласен на "0".
- Изберете необходимия брой единици, като завъртите селектора на дозата по посока на часовниковата стрелка (картинка В). Не използвайте скалата за отчитане на остатъчното количество за измерване на инсулиновата Ви доза.

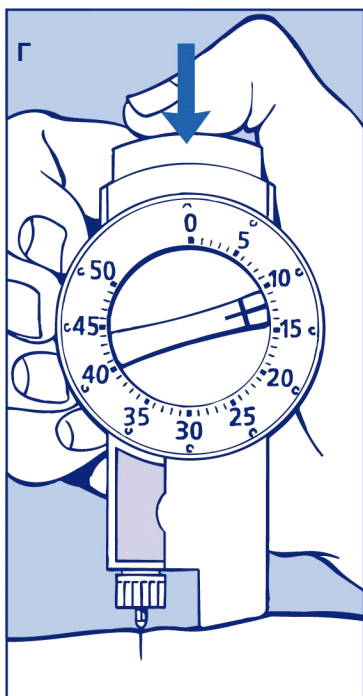
- При всяка набрана единица ще чувате прищракване. Дозата може да бъде коригирана чрез завъртане на селектора на дозата напред или назад. Не въртете селектора на дозата, за да коригирате дозата, докато иглата е вкарана в кожата.

Не можете да изберете доза, по-голяма от броя на единиците, останали в патрона.



Инжектиране на инсулин

- Вкарайте иглата подкожно. Използвайте инжекционната техника, препоръчана от Вашия лекар.
- Инжектирайте дозата чрез натискане на бутона докрай (картинка Г). Ще чуете прищраквания, тъй като селекторът на дозата се връща към "0".
- След инжектирането иглата трябва да остане да стои под кожата **поне за 6 секунди**, за да сте сигурни, че цялата доза е инжектирана.
- Не блокирайте селектора на дозата по време на инжектирането, тъй като когато натискате бутона за инжектиране, селекторът на дозата трябва да има възможност да се върне към "0".
- Отстранявайте иглата след всяка инжекция.



Отстраняване на иглата

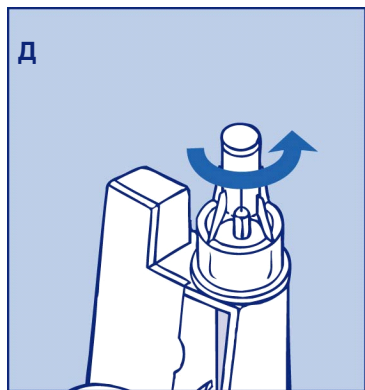
- Поставете голямата външна капачка и развийте иглата (картинка Д). Изхвърлете я внимателно.

Използвайте нова игла за всяка инжекция.

Отстранявайте и изхвърляйте иглата след всяка инжекция и съхранявайте Вашия InnoLet без прикрепена игла. В противен случай течността може да изтече, което може да доведе до неточно дозиране.

Медицинският персонал, Вашите близки и други хора трябва да спазват общите мерки за безопасност за отстраняване и изхвърляне на иглите, за да се избегне риска от неволно убождане с игла. Изхвърлете Вашия използван InnoLet внимателно без прикрепена към него игла.

Иглите и Levemir InnoLet не трябва да се споделят с други лица.



Поддръжка

Вашият InnoLet е проектиран да работи точно и безопасно. С него трябва да се работи внимателно. Ако е изпускан, повреден или смачкан, има риск от изтичане на инсулин.

Не пълнете повторно Вашия InnoLet.

Може да почистите външната повърхност на Вашия InnoLet, като го избършете с тампон, напоен с дезинфектант. Не го потапяйте в медицински спирт, не го измивайте или смазвайте. Това може да повреди механизма.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Levemir 100 U/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка Инсулин детемир (Insulin detemir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Levemir и за какво се използва
2. Преди да използвате Levemir
3. Как да използвате Levemir
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Levemir
6. Допълнителна информация

1. Какво представлява Levemir и за какво се използва

Levemir е модерен инсулин (инсулинов аналог) с дългодействащ ефект. Модерните инсулинови продукти са подобрени версии на човешкия инсулин.

Levemir се използва за намаляване на високото ниво на кръвната захар при възрастни, юноши и деца на възраст 2 и повече години със захарен диабет (диабет). Диабетът е заболяване, при което организмът Ви не произвежда достатъчно инсулин, за да контролира нивото на кръвната Ви захар. Levemir може да бъде използван в комбинация с таблетки за диабет или като допълващо лечение към лираглутид (Victoza), който се използва за лечение на диабет тип 2 при възрастни. Levemir може също да се използва със свързани с храненето кратко- или бързодействащи инсулинови лекарства.

Levemir има дълъг и стабилен намаляващ кръвната захар ефект в рамките на 3 до 4 часа след инжектиране.

Levemir осигурява до 24 покритие с базален инсулин.

2. Преди да използвате Levemir

Не използвайте Levemir

- ▶ Ако сте алергични (свръхчувствителни) към инсулин детемир или някоя от останалите съставки на Levemir (вижте точка 6. Допълнителна информация).
- ▶ Ако подозирате, че изпадате в хипогликемия (понижена кръвна захар) (вижте Други последици от диабета в точка 4).
- ▶ В инсулинови инфузионни помпи.
- ▶ Ако FlexTouch е изпускан, повреден или смачкан.
- ▶ Ако не е съхраняван правилно или е замръзвал (вижте точка 5. Как да съхранявате Levemir).
- ▶ Ако инсулинът не изглежда бистър като вода и безцветен.

Ако някое от тези обстоятелства се отнася за Вас, не използвайте Levemir. Посъветвайте се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Преди да използвате Levemir

- ▶ Проверете етикета, за да се уверите, че това е правилният тип инсулин
- ▶ Винаги използвайте нова игла за всяка инжекция, за да предотвратите замърсяване.
- ▶ Иглите и Levemir FlexTouch не трябва да се споделят с други лица.

Обърнете специално внимание при употребата на Levemir

Някои състояния и дейности могат да повлияят Вашата нужда от инсулин. Те включват:

- ▶ Ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб, или с надбъбречните, хипофизната или щитовидната жлези.
- ▶ При по-големи от обичайните физически натоварвания или когато искате да промените обичайната си диета, тъй като това може да повлияе върху нивото на кръвната захар.
- ▶ Ако сте болен/на продължете да приемате Вашия инсулин и се консултирайте с Вашия лекар.
- ▶ При пътуване в чужбина преминаването през часови зони може да промени инсулиновите Ви нужди и времето на инжектиране. Консултирайте се с Вашия лекар, ако планирате подобно пътуване.
- ▶ Ако имате ниско ниво на албумин, трябва внимателно да следите нивото на кръвната си захар. Обсъдете това с Вашия лекар.

Употреба на други лекарства

Информирайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, включително такива, отпускани без рецепта. Някои лекарства оказват влияние върху действието на кръвната захар във Вашия организъм и могат да повлияят на инсулиновата Ви доза. По-долу са изброени лекарствата, които най-често могат да повлияят на инсулиновото Ви лечение.

Нивото на кръвната Ви захар може да се понижи (хипогликемия), ако приемате:

- Други лекарства за лечение на диабет
- Инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори) (използвани за лечение на депресия)
- Бета-блокери (използвани за лечение на високо кръвно налягане)
- Инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) (използвани за лечение на някои сърдечни заболявания или високо кръвно налягане)
- Салицилати (използвани за облекчаване на болка и понижаване на температура)
- Анаболни стероиди (като тестостерон)
- Сулфонамиди (използвани за лечение на инфекции).

Нивото на кръвната Ви захар може да се повиши (хипергликемия), ако приемате:

- Перорални контрацептиви (противозачатъчни таблетки)
- Тиазиди (използвани за лечение на високо кръвно налягане или прекомерно задържане на течности)
- Глюкокортикоиди (като „кортизон”, използвани за лечение на възпаление)
- Хормони на щитовидната жлеза (използвани за лечение на нарушения на щитовидната жлеза)
- Симпатикомиметици (като епинефрин (адреналин), или салбутамол, тербуталин, използвани за лечение на астма)
- Растежен хормон (лекарство за стимулиране на растежа на костите и тялото и с изразено влияние върху обменните процеси в организма)
- Даназол (лекарство, действало върху овулацията).

Октреотид и ланреотид (използвани за лечение на акромегалия, рядко срещано хормонално нарушение, което обикновено се развива при хора на средна възраст, причинено от свръхпроизводство на растежен хормон от хипофизата) могат да повишат или да понижат нивото на кръвната захар.

Бета-блокери (използвани за лечение на високо кръвно налягане) могат да отслабят или потиснат изцяло първите предупредителни признаци, които Ви помагат да разпознаете ниската кръвна захар.

Пиоглитазон (таблетки, използвани за лечение на диабет тип 2)

Някои пациенти с дългогодишен диабет тип 2 и сърдечно заболяване или прекаран инсулт, лекувани с пиоглитазон и инсулин, развиват сърдечна недостатъчност. Информирайте Вашия лекар възможно най-скоро, ако усетите признаци на сърдечна недостатъчност, като необичаен задух или бързо повишаване на теллото, или локализирано подуване (оток).

Ако сте приемали някое от лекарствата описани тук, информирайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Консумация на алкохол и прием на Levemir

- ▶ Ако консумирате алкохол, нуждата Ви от инсулин може да се промени, тъй като нивото на кръвната Ви захар може да се повиши или понижи. Препоръчва се внимателно наблюдение.

Бременност и кърмене

- ▶ Ако сте бременна или планирате бременност, моля, свържете се с Вашия лекар за съвет. Може да се наложи промяна в дозата на Вашия инсулин по време на бременността и след раждането. Внимателният контрол на Вашия диабет и предотвратяването на хипогликемия са важни за здравето на Вашето бебе.
- ▶ Ако кърмите, консултирайте се с Вашия лекар, тъй като може да се нуждаете от корекция на дозите инсулин.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете каквото и да е лекарство, докато сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

- ▶ Моля, попитайте Вашия лекар дали може да шофирате или работите с машини:
 - Ако често получавате хипогликемия.
 - Ако трудно разпознавате хипогликемията.

Ако кръвната Ви захар е ниска или висока, концентрацията и способността Ви да реагирате могат да бъдат засегнати, следователно също и способността Ви да шофирате или работите с машини. Имайте предвид, че може да изложите себе си и други хора на опасност.

Важна информация относно някои от съставките в Levemir

Levemir съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. Levemir практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Levemir

В каква доза и кога да прилагате Вашия инсулин

Винаги използвайте Вашия инсулин, както Ви е предписал Вашия лекар и следвайте съветите му внимателно.

Levemir може да се използва в комбинация с таблетки за диабет или като допълващо лечение към лираглутид (Victoza), който се използва за лечение на диабет тип 2 при възрастни. Levemir може също да се използва със свързани с храненето бързодействащи инсулинови лекарства.

Ако лекарят Ви смени типа или марката инсулин, който използвате, може да се наложи да промени дозата Ви. Не сменяйте Вашия инсулин, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва да го направите.

Употреба при деца

Levemir може да се използва при юноши и деца на възраст 2 и повече години.

Липсва опит от употреба на Levemir при деца на възраст под 2 години.

Употреба при специални групи пациенти

Ако имате намалена бъбречна или чернодробна функция, или ако сте на възраст над 65 години, трябва по-редовно да проверявате кръвната си захар и да обсъждате промените в инсулиновата Ви доза с Вашия лекар.

Колко често да се инжектира

Когато Levemir се използва в комбинация с таблетки за диабет или като допълващо лечение към лираглутид, Levemir трябва да се прилага веднъж дневно. Когато Levemir се използва като част от базално-болусен инсулинов режим, Levemir трябва да се прилага веднъж или два пъти дневно, в зависимост от нуждите на пациента. Дозата на Levemir трябва да се адаптира индивидуално. Може да се инжектира по всяко време на деня, но по едно и също време всеки ден. При пациенти, които за оптимизиране на контрола на кръвната захар се нуждаят от двукратно инжектиране, вечерната доза може да се приложи вечер или преди лягане.

Как и къде да се инжектира

Levemir е предназначен за инжектиране под кожата (подкожно). Никога не инжектирайте инсулина директно във вена (интравенозно) или мускул (интрамускулно). При всяка инжекция променяйте мястото на инжектиране в определената област от кожата, която използвате. Това може да намали риска от образуване на бучки или вдлъбнатини на кожата (вижте точка 4, Възможни нежелани реакции). Най-подходящите места за инжектиране са: предната част на бедрата, предната част на талята (корема) или мишниците. Винаги трябва да измервате кръвната си захар редовно.

Как се работи с Levemir FlexTouch

Levemir FlexTouch е предварително напълнена писалка с цветно кодиране за еднократна употреба, съдържаща инсулин детемир.

Прочетете внимателно инструкциите за употреба, включени в тази листовка. Трябва да използвате писалката, както е описано в Инструкциите за Употреба.

Винаги се уверявайте, че използвате правилната писалка, преди да инжектирате Вашия инсулин.

Ако сте използвали повече от необходимата доза инсулин

Ако инжектирате твърде много инсулин, кръвната Ви захар става твърде ниска, това се нарича хипогликемия. Вижте Други последици от диабета в точка 4.

Ако сте пропуснали да използвате Вашия инсулин

Ако забравите да си инжектирате инсулин, кръвната Ви захар може да стане твърде висока, това се нарича хипергликемия. Вижте Други последици от диабета в точка 4.

Ако сте спрели употребата на инсулин

Не спирайте да си инжектирате инсулин, без да говорите с лекар, който ще Ви посъветва какво трябва да се направи. Това може да доведе до много висока кръвна захар (тежка хипергликемия) и кетоацидоза. Вижте Други последици от диабета в точка 4.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Levemig може да причини нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции

Засягат повече от 1 на 10 души.

Ниска кръвна захар (хипогликемия): Вижте подробности в Други последици от диабета в точка 4.

Чести нежелани реакции

Засягат по-малко от 1 на 10 души.

Реакции на мястото на инжектиране (болка, зачервяване, уртикария, възпаление, посиняване, подуване и сърбеж): Те обикновено изчезват след няколко седмици употреба на инсулин. В случай, че не изчезнат, се консултирайте с Вашия лекар. Ако получите сериозни или продължителни реакции, може да се наложи да спрете прилагането на Levemig и да използвате друг инсулин.

Нечести нежелани реакции

Засягат по-малко от 1 на 100 души.

Признаци на алергия: Могат да се появят уртикария и обрив.

Потърсете медицинска помощ незабавно:

- Ако се появят горепосочените признаци на алергия, или
 - Ако изведнъж се почувствате зле и: започнете да се изпотявате; започнете да повръщате; имате затруднено дишане; имате ускорено биене на сърцето; имате чувство на замаяване.
- ▶ Ако забележите някоя от тези реакции, веднага потърсете съвет от лекар.

Зрителни нарушения: Когато започнете за пръв път лечение с инсулин, може да получите зрителни нарушения, но те обикновено са временни.

Промени в мястото на инжектиране (липодистрофия): Маснатият тъкан под кожата на мястото на инжектиране може да изтънее (липоатрофия) или да се удебели (липохипертрофия). С промяната на мястото при всяка инжекция може да се помогне за намаляване на риска от развитие на такива кожни промени. Ако забележите кожата Ви да хлътва или да се удебелява на мястото на инжектиране, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра. Тези реакции могат да

станат по-тежки или могат да променят усвояването на Вашия инсулин, ако инжектирате на такова място.

Подуване на ставите: При започване на употребата на инсулин, задържане на вода може да доведе до подуване около глезените и други стави. Обикновено това скоро изчезва.

Диабетна ретинопатия (свързано с диабета заболяване на очите, което може да доведе до загуба на зрение): Ако имате диабетна ретинопатия и нивото на кръвната Ви захар се нормализира много бързо, ретинопатията може да се влоши. Консултирайте се с Вашия лекар по този въпрос.

Редки нежелани реакции

Засягат по-малко от 1 на 1 000 души.

Болезнена невропатия (болка, дължаща се на увреждане на нервите): Ако стойностите на кръвната Ви захар се нормализират много бързо, е възможно да получите свързана с нерв болка – това се нарича остра болезнена невропатия и обикновено е с преходен характер.

Много редки нежелани реакции

Засягат по-малко от 1 на 10 000 души.

Тежка алергична реакция към Levemir или някоя от съставките му (наречена системна алергична реакция). Вижте също предупрежденията в точка 2. Преди да използвате Levemir.

- ▶ Ако някоя от описаните нежелани лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Други последици от диабета

▶ Ниска кръвна захар (хипогликемия)

Ниска кръвна захар може да имате, ако:

- Инжектирате твърде много инсулин.
- Ядете твърде малко или пропуснете хранене.
- Извършвате повече физическа дейност от обикновено.
- Консумирате алкохол (Вижте Консумация на алкохол и прием на Levemir в точка 2).

Предупредителни признаци за ниска кръвна захар:

Предупредителните признаци могат да се появят внезапно и може да включват: студена пот; хладна бледа кожа; главоболие; ускорено биене на сърцето; гадене; чувство на силен глад; временни промени в зрението; сънливост; необичайна умора и слабост; нервност или треперене; чувство на безпокойство; обърканост; трудно съсредоточаване.

Какво да правите, ако имате ниска кръвна захар:

- ▶ Ако имате ниска кръвна захар, приемете глюкозни таблетки или друга закуска с високо съдържание на захар (сладки, бисквити, плодов сок). Измерете кръвната си захар, ако е възможно и си починете. За всеки случай, винаги носете със себе си глюкозни таблетки, сладки, бисквити или плодов сок.

Когато симптомите на ниска кръвна захар изчезнат или когато нивото на кръвната захар се стабилизира, продължете инсулиновото лечение, както обикновено.

- ▶ Информирайте хората около Вас, че имате диабет и какви могат да бъдат последствията, включително риска да припаднете (да изпаднете в безсъзнание), в резултат на ниска кръвна захар. Уведомете ги, че ако припаднете, те трябва да Ви обърнат настрани и

веднага да потърсят медицинска помощ. Не трябва да Ви дават нищо за ядене или пиене, поради риск от задушаване.

Вие може да дойдете в съзнание по-бързо след инжектиране на хормона глюкагон от лице, което знае как да го използва. Ако Ви е инжектиран глюкагон, веднага след идването Ви в съзнание, ще имате нужда от глюкоза или закуска, съдържаща захар. Ако лечението с глюкагон не Ви действа, трябва да се лекувате в болница.

- ▶ Ако продължителната, тежка ниска кръвна захар не се лекува, тя може да предизвика мозъчно увреждане (временно или трайно) и дори смърт.
- ▶ Ако имате толкова ниска кръвна захар, че да губите съзнание, ако се е налагало да Ви се инжектира глюкагон или ако сте имали много случаи на ниска кръвна захар, консултирайте се с лекар. Може да се наложи да бъдат коригирани количеството на инсулина или часовете на инжектиране, храната или физическото натоварване.

▶ **Висока кръвна захар (хипергликемия)**

Висока кръвна захар може да имате, ако:

- Не сте си инжектирали достатъчно инсулин.
- Забравите да приемете Вашия инсулин или спрете да приемате инсулин.
- Многократно приемате по-малко инсулин от необходимото.
- Имате инфекция и/или висока температура.
- Ядете повече от обикновено.
- Извършвате по-малко физически упражнения от обикновено.

Предупредителни признаци за висока кръвна захар:

Предупредителните признаци се появяват постепенно. Те включват: по-често уриниране; жажда; загуба на апетит; гадене или повръщане; чувство на сънливост или умора; зачервена суха кожа; сухота в устата и дъх с мирис на плодове (ацетон).

Какво да правите ако имате висока кръвна захар:

- ▶ Ако имате някой от тези признаци: проверете нивото на кръвната си захар, проверете урината си за кетони, ако можете, след това веднага потърсете медицинска помощ.
- ▶ Това може да са признаци на много сериозно състояние, наречено диабетна кетоацидоза (натрупване на киселина в кръвта, тъй като организмът разгражда мазнини вместо захар). Ако не се лекува, то може да доведе до диабетна кома и евентуално до смърт.

5. Как да съхранявате Levemir

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Levemir след датата на изтичане на срока на годност, отбелязана върху етикета и картонената кутия на FlexTouch след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Преди отваряне: Levemir FlexTouch, който не се използва, трябва да се съхранява в хладилник при 2°C до 8°C, далеч от охлаждащия елемент. Да не се замразява.

По време на употреба или когато се носи като резервен: Levemir FlexTouch, който се използва или се носи като резервен, не трябва да се съхранява в хладилник. Може да го носите със себе си и да го съхранявате при стайна температура (под 30°C) до 6 седмици.

Винаги съхранявайте Вашия FlexTouch с поставена капачка, когато не го използвате, за да го предпазите от светлина.

Levemir трябва да се пази от прекомерна топлина и светлина.

Лекарствата не трябва да се изхвърля в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Допълнителна информация

Какво съдържа Levemir

- Активната съставка е инсулин детемир. Всеки ml съдържа 100 U инсулин детемир. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 300 U инсулин детемир в 3 ml инжекционен разтвор. 1 единица (U) инсулин детемир отговаря на 1 международна единица (IU) човешки инсулин.
- Другите съставки са глицерол, фенол, метакрезол, цинков ацетат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, хлороводородна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Levemir и какво съдържа опаковката

Levemir представлява бистър, безцветен воден разтвор.

Опаковки от 1 (с или без игли), 5 (без игли) и групова опаковка от 2 x 5 (без игли) предварително напълнени писалки от 3 ml. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Сега обърнете листовката за повече информация как да използвате Вашия FlexTouch.

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

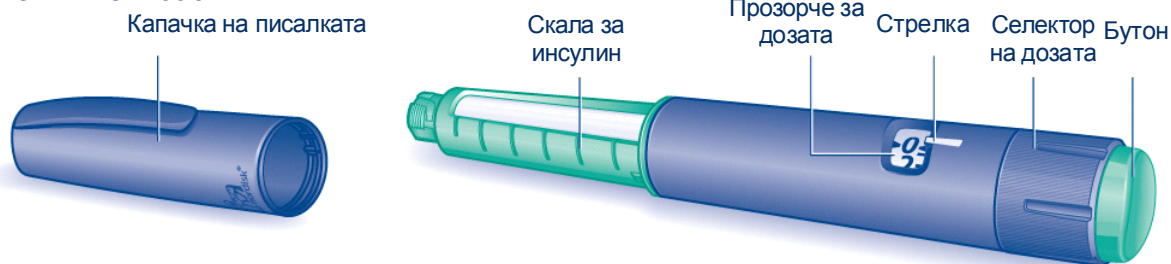
Инструкции как да използвате Levemir FlexTouch

Моля, прочетете внимателно следните инструкции преди да използвате Вашия Levemir FlexTouch. Използвайте цветния етикет, за да се уверите, че Вашата писалка FlexTouch съдържа типа инсулин, от който се нуждаете.

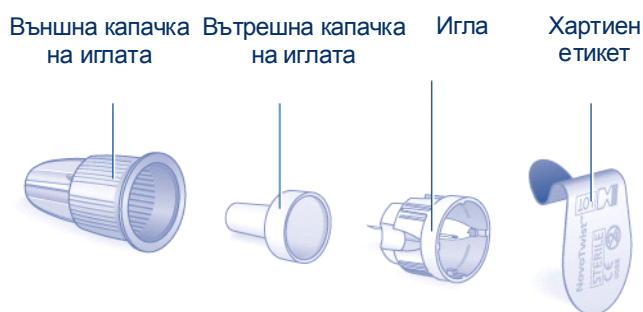
Вашата писалка Levemir FlexTouch е лесна за употреба, предварително напълнена писалка за инсулин с бутон с лесно натискане.

Levemir FlexTouch съдържа 300 единици инсулин и инжектира дози от 1 до 80 единици, със стъпка от по 1 единица. Levemir FlexTouch е предназначена за употреба с игли за еднократна употреба NovoFine или NovoTwist с дължина до 8 mm.

Levemir FlexTouch



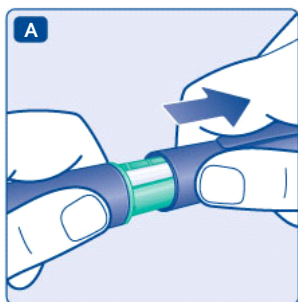
Игла (пример)



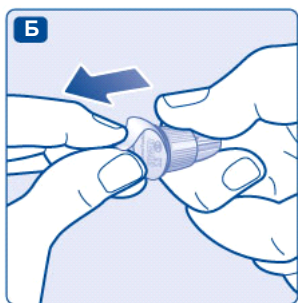
Подготовка на Вашата писалка Levemir FlexTouch

Проверете цветния етикет на Вашият Levemir FlexTouch, за да се уверите, че съдържа типа инсулин, от който се нуждаете.

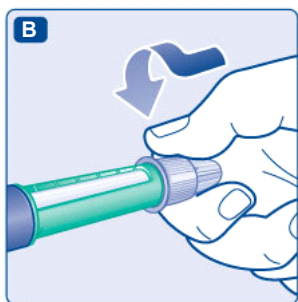
А Свалете капачката на писалката.



Б Вземете нова игла за еднократна употреба и отстранете хартиения етикет.



В Завийте иглата право върху писалката. Уверете се, че иглата е завита здраво.

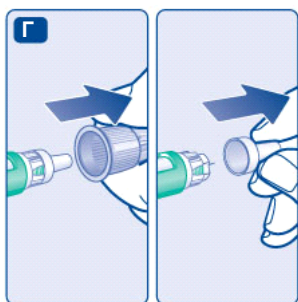


Г Издърпайте външната капачка на иглата и я запазете. Тя ще Ви трябва след инжектирането, за безопасното отстраняване на иглата от писалката.

Издърпайте вътрешната капачка на иглата и я изхвърлете.

Ако се опитате да я поставите отново, може неволно да се нараните с иглата.

На върха на иглата може да се появи капка инсулин. Това е нормално.



- Винаги използвайте нова игла за всяка инжекция, за да предотвратите замърсяване и запушване на иглата.
- Никога не огъвайте или повреждайте иглата.

Проверка на изтичането на инсулин

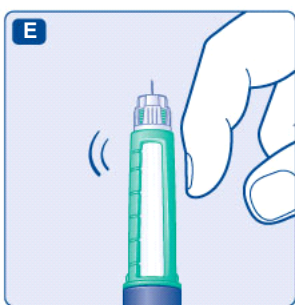
Уверете се, че си инжектирате цялата доза, като винаги проверявате изтичането на инсулин преди да изберете и инжектирате Вашата доза.

Д Завъртете селектора на дозата, така че да наберете 2 единици.



Е Дръжте писалката с иглата насочена нагоре.

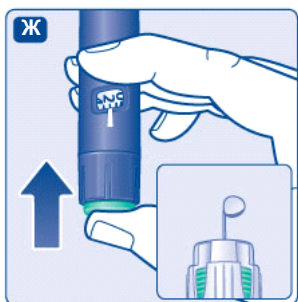
Почукайте върха на писалката няколко пъти, така че всички мехурчета въздух да се съберат на върха на патрона.



Ж Натиснете бутона с палеца си, докато прозорчето за дозата се върне до нула. Цифрата 0 се изравнява със стрелката. На върха на иглата ще се появи капка инсулин.

Ако не се появи капка инсулин, повторете стъпки **Д** до **Ж** до 6 пъти. Ако не се появи капка инсулин след тези опити, сменете иглата и повторете стъпки **Д** до **Ж** още веднъж.

Не използвайте писалката, ако все още не се появява капка инсулин.



- Винаги се уверявайте, че на върха на иглата се появява капка инсулин, преди да се инжектирате.

Избиране на дозата

Използвайте селектора на дозата на Вашата писалка **Levemir FlexTouch**, за да осигурите точно и лесно избиране на дозата. Можете да избирате дози до **80** единици.

З Изберете дозата, от която се нуждаете. Може да въртите селектора на дозата напред или назад. Спрете да въртите, когато правилният брой единици застане срещу стрелката.

Селекторът на дозата прищраква различно, когато го завъртите напред, назад или при преминаване на броя останали единици.

Когато писалката съдържа по-малко от 80 единици, прозорчето за дозата спира на броя останали единици.



- Колко инсулин е останал?

Може да използвате скалата на инсулина, за да видите приблизително колко инсулин е останал в писалката.

Може да използвате прозорчето за дозата, за да видите точно колко инсулин е останал в писалката – ако писалката съдържа по-малко от 80 единици: завъртете селектора на дозата, докато прозорчето за дозата спре. Цифрата, която е застанала срещу стрелката показва колко единици са останали.

- Никога не използвайте прищракванията на писалката, за да преброите броя на единиците, които **избирате**. Само прозорчето за дозата и стрелката показват точния брой единици.
- Никога не използвайте скалата на инсулина, за да измерите колко инсулин да инжектирате. Само прозорчето за дозата и стрелката показват точния брой единици.

Инжектиране на дозата

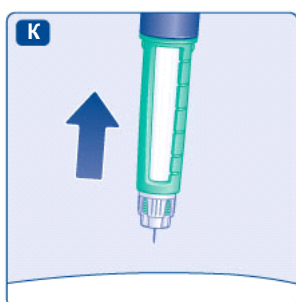
Уверете се, че си инжектирате цялата доза, като използвате правилната техника на инжектиране.

- И Вкарайте иглата подкожно, както Ви е показано от Вашия лекар или медицинска сестра. Уверете се, че виждате прозорчето за дозата. Натиснете бутона, докато прозорчето за дозата се върне на нула. Цифрата 0 се изравнява със стрелката и Вие може да чуete или усетите прищракване.
- След като прозорчето за дозата се върне на нула, оставете иглата да стои под кожата **поне 6 секунди**, за да се осигури инжектиране на цялата доза.



К Отстранете иглата от кожата.

След това може да видите капка инсулин на върха на иглата. Това е нормално и не оказва влияние върху инжектираната доза.

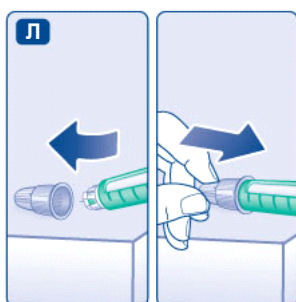


- Винаги отстранявайте и изхвърляйте иглата след всяко инжектиране, за да предотвратите запушване на иглата. Ако иглата е запушена, Вие **няма** да получите цялата доза.

Л Вкарайте върха на иглата във външната капачка на иглата върху гладка повърхност. Не докосвайте иглата или капачката.

Когато иглата е покрита, внимателно натиснете външната капачка на иглата докрай и после развийте иглата. Внимателно я изхвърлете и поставете отново капачката на писалката.

Когато писалката се изпразни, внимателно я изхвърлете, без прикрепена игла, съгласно указанията на Вашия лекар, медицинска сестра, фармацевт или местните власти.



- Никога не използвайте прищракванията на писалката, за да преброите броя на единиците, които **инжектирате**. Само прозорчето за дозата и стрелката показват точния брой единици.
- Никога не докосвайте прозорчето за дозата, когато инжектирате, тъй като това може да блокира инжектирането.
- Никога не поставяйте обратно вътрешната капачка върху иглата, след като сте я свалили от нея. Това намалява риска да се нараните с иглата.
- Винаги съхранявайте писалката без прикрепена игла. Това предотвратява замърсяване, инфектиране и изтичане на инсулин, и осигурява точно дозиране.

Грижа за писалката Levemir FlexTouch

Вашата писалка Levemir FlexTouch е точна и безопасна за употреба. Въпреки това, вие трябва да се грижите за нея:

- Не изпускайте или удряйте писалката върху твърди повърхности. Ако я изпуснете или подозирате, че нещо не е наред с нея, винаги поставяйте нова игла за еднократна употреба и проверявайте изтичането на инсулин, преди да инжектирате.
- Не се опитвайте да напълните отново Вашата писалка – тя е предварително напълнена.
- Не се опитвайте да поправяте или разглобявате Вашата писалка.
- Пазете писалката от прах, замърсяване и всякакви течности.
- Не се опитвайте да миете, накисвате или смазвате писалката. Ако е необходимо я почиствайте с кърпа, напоена със слаб почистващ препарат.
- За информация относно това как да съхранявате Вашата писалка вижте точка 5, Как да съхранявате Levemir в тази листовка.
- **Важна информация**
- Винаги носете със себе си резервен Levemir FlexTouch, в случай че загубите или повредите настоящата си писалка. Също така носете и нови игли за еднократна употреба.
- Винаги съхранявайте писалката и иглите на място, недостъпно за други хора и особено за деца.
- Иглите и Levemir FlexTouch не трябва да се споделят с други лица.
- Обгрижващите лица трябва да бъдат много внимателни при работа с използвани игли, за да се избегне рискът от нараняване.