

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levemir 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 100 j. insuliny detemir* (równoważne 14,2 mg). 1 wkład zawiera 3 ml odpowiadające 300 j.

*Insulina detemir jest otrzymywana w wyniku rekombinacji DNA z wykorzystaniem drożdży *Saccharomyces cerevisiae*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. Penfill

Przejrzysty, bezbarwny, obojętny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Siła działania analogów insuliny, w tym insuliny detemir wyrażana jest w jednostkach (j.), natomiast siła działania ludzkich insuliny wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.). 1 jednostka (j.) insuliny detemir odpowiada 1 jednostce międzynarodowej (j.m.) ludzkiej insuliny.

Levemir może być stosowany samodzielnie jako insulina bazowa (basal) lub w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (bolus). Może także być stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi albo może być dodany do leczenia liraglutylem.

W skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i po dodaniu do leczenia liraglutylem, zalecane jest stosowanie raz na dobę w dawce początkowej 10 j. lub 0,1–0,2 j./kg. Dawka produktu Levemir powinna być dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Na podstawie wyników badań, zalecany jest następujący schemat dostosowywania dawki dla dorosłych pacjentów z cukrzycą:

Średnie SMPG* przed śniadaniem	Zmiana dawki produktu Levemir
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8 j.
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6 j.
8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4 j.
7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2 j.
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2 j.
W przypadku pojedynczego pomiaru SMPG	
3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2 j.
< 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl)	- 4 j.

SMPG* – Self Monitored Plasma Glucose – samodzielny pomiar stężenia glukozy w osoczu.

Jeżeli Levemir stosowany jest jako insulina bazowa w schemacie basal–bolus, powinien być podawany raz lub dwa razy na dobę w zależności od zapotrzebowania pacjenta. Dawkę produktu Levemir należy dostosowywać indywidualnie.

Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie równocześnie występujących chorób.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Levemir może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki produktu Levemir do indywidualnych potrzeb.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki produktu Levemir do indywidualnych potrzeb.

Dzieci i młodzież

Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Levemir u młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej w badaniach trwających do 12 miesięcy (patrz punkt 5.1).

Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, u dzieci i młodzieży zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki produktu Levemir do indywidualnych potrzeb.

Nie przeprowadzono badań stosowania produktu Levemir u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Podczas zmiany z insulinowych produktów leczniczych o pośrednim lub długim czasie działania może być konieczne dostosowanie dawki i czasu podawania (patrz punkt 4.4).

Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, w czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i kilka tygodni po zmianie zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy (patrz punkt 4.4).

Może zaistnieć konieczność dostosowania uzupełniającego leczenia przeciwcukrzycowego (dawki i (lub) czasu podawania z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub stosowanych krótko/szybko działających insulinowych produktów leczniczych).

Sposób podawania

Levemir jest długo działającym analogiem insuliny stosowanym jako insulina bazowa.

Levemir jest podawany tylko podskórnie. Produktu Levemir nie wolno podawać dożylnie, gdyż może spowodować ciężką hipoglikemię. Należy także unikać podania domięśniowego. Levemir nie może być stosowany w pompach insulinowych.

Levemir podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę brzucha, udo, ramię, okolicę mięśnia naramiennego lub okolicę pośladkową. Miejsca wstrzyknięć, należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych

produktów leczniczych, długość działania będzie się różnić w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i poziomu aktywności fizycznej. Wstrzyknięcie może być wykonane o dowolnej porze dnia, ale każdego dnia o tej samej porze. Pacjentom wymagającym dwóch dawek w celu osiągnięcia optymalnej kontroli stężenia glukozy we krwi na dobę, wieczorną dawkę można podawać wieczorem lub przed snem.

Levemir Penfill jest przeznaczony do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami NovoFine lub NovoTwist. Pacjent powinien być poinformowany o nieużywaniu sfalszowanych igieł.

Do opakowania produktu Levemir Penfill dołączona jest ulotka ze szczegółową instrukcją użytkowania, do której należy się stosować.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem przed podróżą pomiędzy różnymi strefami czasowymi, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.

Hiperglikemia

Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni, są to: wzmożone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu. W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.

Hipoglikemia

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny mogą prowadzić do hipoglikemii.

Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę (patrz punkt 4.8 i 4.9).

U pacjentów, u których kontrola glikemii znacznie poprawiła się, np. w wyniku intensywnej insulinoterapii, mogą zmieniać się zwykle dla nich objawy zapowiadające hipoglikemię, o czym powinni zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Współistniejące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe, zwykle zwiększają zapotrzebowania pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub choroby mające wpływ na nadnercza, przysadkę lub tarczycę mogą wymagać zmiany dawek insuliny.

Jeśli pacjent zmienia leczenie z jednego typu insulinowego produktu leczniczego na inny, wczesne objawy zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu do objawów występujących podczas stosowania poprzedniego typu insuliny.

Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiany stężenia, rodzaju (wytwórca), typu, pochodzenia (zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i(lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) mogą spowodować potrzebę zmiany dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na Levemir mogą wymagać

zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi insulinowymi produktami leczniczymi. Jeśli dostosowanie dawki jest konieczne, może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych tygodni lub miesięcy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Tak, jak w przypadku leczenia każdą insuliną, mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia: ból, zaczerwienienie, wysypka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie. Zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru mogą zmniejszyć występowanie tych reakcji lub im zapobiec. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia produktem Levemir.

Hipoalbuminemia

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężką hipoalbuminemią. U tych pacjentów zaleca się dokładne monitorowanie.

Stosowanie insuliny Levemir w skojarzeniu z pioglitazonem

Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem Levemir. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich oznaki i objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Zapotrzebowanie pacjentów na insulinę mogą zmniejszać następujące produkty: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Zapotrzebowanie pacjentów na insulinę mogą zwiększać następujące produkty: doustne środki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, sympatykomimetyki, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Oktreotyd/lanreotyd mogą zmniejszać lub zwiększać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Można rozważyć stosowanie produktu Levemir w okresie ciąży, natomiast potencjalne korzyści muszą przewyższać możliwe zwiększenie wystąpienia ryzyka działań niepożądanych w okresie ciąży.

Zwykle, w okresie ciąży lub jej planowania, u pacjentek z cukrzycą zalecana jest wzmożona kontrola i monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Po porodzie zapotrzebowanie na insulinę gwałtownie wraca do poziomu sprzed okresu ciąży.

U ciężarnych pacjentek z cukrzycą typu 1 (n=310) przeprowadzono otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z zastosowaniem leczenia produktem Levemir w schemacie basal-bolus (n=152) lub insuliną bazową NPH (n=158) w skojarzeniu z produktem NovoRapid. Głównym celem badania była ocena wpływu produktu Levemir na kontrolę stężenia glukozy we krwi u ciężarnych pacjentek z cukrzycą (patrz punkt 5.1).

Ogólny odsetek działań niepożądanych u matek był porównywalny w grupach pacjentek leczonych produktem Levemir i insuliną NPH; jednakże liczbowo większą częstość ciężkich działań niepożądanych zaobserwowano w przypadku zastosowania produktu Levemir niż po zastosowaniu insuliny NPH u matek (61 (40%) w porównaniu do 49 (31%)) i u noworodków (36 (24%) w porównaniu do 32 (20%)). U kobiet, które zaszły w ciążę po przeprowadzonej randomizacji, liczba urodzeń żywych dzieci wyniosła 50 (83%) w grupie stosujących Levemir i 55 (89%) w grupie stosujących insulinę NPH. Częstość wad wrodzonych wyniosła 4 (5%) u dzieci matek przyjmujących Levemir i 11 (7%) u dzieci matek przyjmujących insulinę NPH, w tym wad ciężkich 3 (4%) dla produktu Levemir i 3 (2%) dla insuliny NPH.

Dane po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek otrzymane z liczby 250 dodatkowych przypadków ciężarnych pacjentek leczonych produktem Levemir wykazały brak działań niepożądanych po zastosowaniu insuliny detemir w okresie ciąży oraz, że insulina detemir nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód i (lub) noworodka.

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy insulina detemir przenika do mleka ludzkiego. Nie wykazano żadnego wpływu stosowanej insuliny detemir na metabolizm noworodków i (lub) dzieci karmionych piersią. Insulina detemir jako peptyd trawiona jest do aminokwasów w ludzkim przewodzie pokarmowym.

Podczas karmienia piersią może zaistnieć konieczność dostosowania dawek insuliny oraz diety.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku wystąpienia hipoglikemii może dojść do upośledzenia koncentracji i zwolnienia czasu reakcji. Może to stanowić ryzyko w sytuacjach, kiedy zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Pacjenci powinni być odpowiednio poinstruowani, aby mogli podjąć odpowiednie środki ostrożności na wypadek wystąpienia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdu. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są słabo nasilone albo nie występują lub, u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy dokładnie rozważyć, czy możliwe jest prowadzenie pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów stosujących Levemir spowodowane są głównie działaniem farmakologicznym insuliny. Szacuje się, że całkowity odsetek leczonych pacjentów, u których można spodziewać się działań niepożądanych wynosi 12%.

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia, patrz punkt c poniżej.

Z badań klinicznych wynika, że ciężka hipoglikemia, zdefiniowana jako stan wymagający interwencji osób trzecich, zdarza się w przybliżeniu u 6% pacjentów leczonych produktem Levemir.

W trakcie leczenia produktem Levemir obserwuje się zwiększenie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z ludzką insuliną. Do reakcji tych zalicza się ból, zaczerwienienie, pokrzywkę, stan zapalny, zasinienie, obrzęk oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia najczęściej są łagodne i przemijające, tj. ustępują podczas dalszego leczenia, w ciągu kilku dni lub tygodni.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji i obrzęk, reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

b. Tabelarycznie zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych z badań klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością według MedDRA i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka, wykwity skórne*
	Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia*
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko – neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Niezbyt często – zaburzenia refrakcji
	Niezbyt często – retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często – lipodystrofia*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często – reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często – obrzęk

* patrz punkt c

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka, wykwity skórne

Reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka i wykwity skórne występują niezbyt często, gdy Levemir jest stosowany w schemacie basal-bolus. Jednakże, kiedy jest stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, trzy badania kliniczne wykazały częstość – często (zaobserwowano 2,2% reakcji uczuleniowych i reakcji potencjalnie uczuleniowych).

Reakcje anafilaktyczne

Wystąpienie uogólnionej reakcji nadwrażliwości (włączając uogólnioną wysypkę skórą, swędzenie, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie serca i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, ale może być potencjalnym zagrożeniem życia.

Hipoglikemia

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Może ona wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i(lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, pobudzenie nerwowe lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenia koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

Lipodystrofia

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia. Zmiana miejsca każdego wstrzyknięcia w obrębie obszaru wstrzyknięć może pomóc zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji.

d. Dzieci i młodzież

W oparciu o informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzące z badań klinicznych, częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

e. Inne szczególne grupy pacjentów

W oparciu o informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzące z badań klinicznych, częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

4.9 Przedawkowanie

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do przedawkowania. Jednakże hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (0,5 do 1,0 mg) podanym domięśniowo lub podskórnym przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez osobę wykonującą zawód medyczny. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w ciągu 10 do 15 min po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długo działające. Kod ATC: A10AE05.

Mechanizm działania

Levemir jest rozpuszczalnym, długo działającym analogiem insuliny o wydłużonym czasie działania, stosowanym jako insulina bazowa.

Działanie produktu Levemir polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi, występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby.

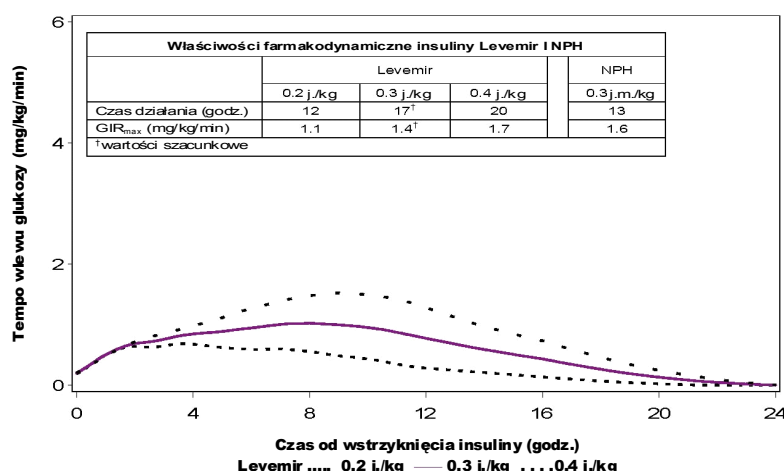
W porównaniu z insuliną NPH (Obojętna Protamina Hagedorna) profil działania produktu Levemir jest statystycznie istotnie mniej zmienny, a zatem bardziej przewidywalny, co potwierdzono porównując wewnątrzsobnicze współczynniki zmienności (CV) całkowitego i maksymalnego efektu farmakodynamicznego (patrz Tabela 1).

Tabela 1. Zmienność wewnątrzgrupowa profili czasu działania produktu Levemir i insuliny NPH

Farmakodynamiczny punkt końcowy	Levemir CV (%)	Insulina NPH CV (%)
AUC _{GIR, 0-24h} *	27	68
GIR _{max} **	23	46

*Pole pod krzywą **Tempo wlewu glukozy, współczynnik $p < 0,001$ dla wszystkich porównań względem produktu Levemir

Wydłużenie czasu działania produktu Levemir jest możliwe dzięki powstaniu silnych połączeń pomiędzy cząsteczkami insuliny detemir w miejscu wstrzyknięcia oraz wiązaniu albumin poprzez łańcuch boczny kwasu tłuszczowego. Dystrybucja insuliny detemir do tkanek docelowych na obwodzie przebiega wolniej w porównaniu do insuliny NPH. Połączenie powyższych mechanizmów wydłużających zapewnia bardziej odtwarzalną absorpcję oraz profil działania insuliny detemir w porównaniu do insuliny NPH.



Rysunek 1: Profile aktywności produktu Levemir u pacjentów z cukrzycą typu 1

Czas działania, który wynosi do 24 godzin w zależności od dawki, umożliwia podawanie raz lub dwa razy na dobę. W przypadku podawania dwa razy na dobę, osiągnięcie stanu równowagi dynamicznej nastąpi po 2-3 dawkach. W przypadku dawek 0,2 - 0,4 j./kg produkt Levemir osiąga ponad 50% maksymalnego działania w czasie od 3-4 godzin do maksymalnie 14 godzin po wstrzyknięciu.

Po podaniu podskórnym obserwuje się proporcjonalną zależność pomiędzy dawką, a odpowiedzią farmakodynamiczną (efekt maksymalny, czas działania, efekt całkowity).

W długoterminowych badaniach klinicznych wykazano mniejszą zmienność glikemii na czczo w trakcie leczenia produktem Levemir, w porównaniu z leczeniem insuliną NPH.

W badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, wykazano porównywalną kontrolę glikemii (HbA_{1c})

uzyskaną po zastosowaniu produktu Levemir i insuliny NPH i glarginy oraz mniejszy przyrost masy ciała po zastosowaniu produktu Levemir, patrz Tabela 2 poniżej. W badaniu, w którym porównywano Levemir do insuliny glarginy, Levemir mógł być podawany raz lub dwa razy na dobę, podczas gdy insulina glargina podawana była raz na dobę. W badaniu tym 55% pacjentów otrzymujących Levemir ukończyło 52 tygodniowe leczenie stosując Levemir dwa razy na dobę.

Tabela 2. Zmiana masy ciała po leczeniu insuliną

Czas trwania badania	Levemir raz na dobę	Levemir dwa razy na dobę	Insulina NPH	Insulina glargina
20 tygodni	+0,7 kg		+1,6 kg	
26 tygodni		+1,2 kg	+2,8 kg	
52 tygodnie	+2,3 kg	+3,7 kg		+4,0 kg

W badaniach oceniających stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych w skojarzeniu z produktem Levemir, wykazano o 61-65% mniejsze ryzyko wystąpienia łagodnej nocnej hipoglikemii w porównaniu z insuliną NPH.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 nieosiągających założonych celów leczenia podczas stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych przeprowadzono otwarte randomizowane badanie kliniczne. Badanie rozpoczęło się 12 tygodniowym okresem wprowadzającym z zastosowanym leczeniem liraglutydem wraz z metforminą, w którym 61% pacjentów osiągnęło $HbA_{1c} < 7\%$. 39% pacjentów, którzy nie osiągnęli celu, zostało zrandomizowanych do leczenia dodatkowo produktem Levemir podawanym raz na dobę lub kontynuowania leczenia liraglutydem wraz z metforminą przez 52 tygodnie. Dołączenie produktu Levemir pozwoliło na dalsze zmniejszenie wartości HbA_{1c} z 7,6% do 7,1% po 52 tygodniach. Nie wystąpiły ciężkie hipoglikemie. Ciężka hipoglikemia definiowana jest następująco: pacjent nie jest w stanie samodzielnie sobie poradzić, wymaga pomocy i podania glukozy lub glukozy dożylnie. Patrz tabela 3.

Tabela 3. Dane z badania klinicznego – dołączenie produktu Levemir do leczenia liraglutydem wraz z metforminą

	Tygodnie badania	Pacjenci zrandomizowani Levemir + liraglutyd + metformina N = 160	Pacjenci zrandomizowani Liraglutyd + metformina N = 149	Wartość p
Zmiana poziomu HbA_{1c} w stosunku do wartości wyjściowej (%)	0-26 tygodni	-0,51	+0,02	<0,0001
	0-52 tygodni	-0,50	0,01	<0,0001
Odsetek pacjentów osiągających cel - poziom $HbA_{1c} < 7\%$ (%)	0-26 tygodni	43,1	16,8	<0,0001
	0-52 tygodni	51,9	21,5	<0,0001
Zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej (kg)	0-26 tygodni	-0,16	-0,95	0,0283
	0-52 tygodni	-0,05	-1,02	0,0416
Łagodne hipoglikemie (na pacjento-rok)	0-26 tygodni	0,224	0,019	0,0075
	0-52 tygodni	0,228	0,034	0,0011

W badaniach długoterminowych u pacjentów z cukrzycą typu 1 w trakcie intensywnej insulinoterapii (w schemacie basal-bolus) produkt Levemir dawał korzystniejsze wyniki glikemii na czczo w porównaniu z insuliną NPH. Leczenie produktem Levemir umożliwia porównywalną kontrolę glikemii (HbA_{1c}) z insuliną NPH, wiąże się również z mniejszym ryzykiem wystąpienia nocnej hipoglikemii i nie powoduje przyrostu masy ciała.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia insuliną w schemacie basal-bolus obserwowano podobną całkowitą częstość występowania hipoglikemii w trakcie leczenia produktem Levemir i insuliną NPH. Analizy nocnych hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazały znacząco mniejsze ryzyko wystąpienia łagodnej nocnej hipoglikemii (rozumianej jako zachowanie zdolności do samodzielnego leczenia i potwierdzonej stężeniem glukozy mniejszym od 2,8 mmol/l we krwi kapilarnej lub od 3,1 mmol/l w osoczu) w porównaniu z insuliną NPH, natomiast nie wykazały różnic w cukrzycy typu 2.

Zaobserwowano pojawianie się przeciwciał podczas stosowania produktu Levemir. Jednak nie miało to wpływu na kontrolę glikemii.

Ciąża

U ciężarnych pacjentek z cukrzycą typu 1 (n=310) przeprowadzono otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z zastosowaniem leczenia produktem Levemir w schemacie basal-bolus (n=152) lub insuliną bazową NPH (n=158) w skojarzeniu z produktem NovoRapid (patrz punkt 4.6).

Leczenie produktem Levemir umożliwia porównywalną kontrolę glikemii (HbA_{1c}) z insuliną NPH w 36 tygodniu ciąży oraz porównywalne zmniejszenie średniej wartości HbA_{1c} w okresie ciąży, patrz tabela 4.

Tabela 4. Kontrola glikemii u matek

	Levemir	NPH	Różnica/ Iloraz szans/ Częstość względna 95% CI
Średni poziom HbA_{1c} w 36 tygodniu ciąży (%)	6,27	6,33	Różnica: -0,06 [-0,21; 0,08]
Średnie stężenie glukozy na czczo (ang. FPG - Fasting Plasma Glucose) w 36 tygodniu ciąży (mmol/l)	4,76	5,41	Różnica: -0,65 [-1,19; -0,12]
Odsetek pacjentek osiągających poziom $HbA_{1c} \leq 6\%$ w 24 tygodniu ciąży oraz w 36 tygodniu ciąży (%)	41%	32%	Iloraz szans: 1,36 [0,78; 2,37]
Całkowita liczba ciężkich hipoglikemii w okresie ciąży (na pacjento-rok)	1,1	1,2	Częstość względna: 0,82 [0,39; 1,75]

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo insuliny Levemir było badane przez 12 miesięcy w dwóch randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych u młodzieży i dzieci (łącznie n= 694). W jednym z badań brało udział 82 dzieci w wieku od 2 do 5 lat. Oba badania wykazały, że kontrola glikemii (HbA_{1c}) insuliną Levemir podawaną w schemacie basal-bolus jest porównywalna z leczeniem insuliną NPH, stosując margines równoważności 0,4%. Ponadto zaobserwowano mniejszy przyrost

masy ciała (wynik odchylenia standardowego, waga skorygowana względem płci i wieku) podczas stosowania insuliny Levemir niż insuliny NPH.

Badanie z udziałem dzieci w wieku powyżej 2 lat zostało przedłużone o dodatkowe 12 miesięcy (dane łącznie z 24 miesiące leczenia), aby oszacować powstawanie przeciwciał w trakcie długotrwałego leczenia insuliną Levemir. Po wzroście stężenia przeciwciał insulinowych w ciągu pierwszego roku, w drugim roku ich stężenie spada do wartości nieznacznie wyższej niż przed rozpoczęciem badania. Rezultaty wskazują, że rozwój przeciwciał nie ma negatywnego wpływu na kontrolę glikemii i dawkę insuliny Levemir.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu występuje między 6 a 8 godziną po podaniu. W przypadku podawania dwa razy na dobę stan równowagi dynamicznej w osoczu występuje po 2-3 dawkach. Zmienność wchłaniania produktu Levemir pomiędzy poszczególnymi dawkami u tego samego pacjenta jest mniejsza w porównaniu z innymi insulinami bazowymi. Całkowita biodostępność insuliny detemir po podaniu podskórnym wynosi około 60%.

Dystrybucja

Wartość pozornej objętości dystrybucji dla produktu Levemir (w przybliżeniu 0,1 l/kg) wskazuje, że duża frakcja insuliny detemir krąży we krwi.

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących wiązania z białkami sugerują, że nie zachodzą istotne klinicznie interakcje pomiędzy insuliną detemir, a kwasami tłuszczowymi lub innymi lekami wiążącymi się z białkami.

Biotransformacja

Rozpad insuliny detemir przebiega podobnie do rozpadu ludzkiej insuliny; wszystkie powstające metabolity są nieaktywne.

Eliminacja

Końcowy okres półtrwania po podaniu podskórnym zależy od szybkości wchłaniania z tkanki podskórnej. Końcowy okres półtrwania wynosi, w zależności od dawki, od 5 do 7 godzin.

Liniowość

Obserwuje się proporcjonalną zależność pomiędzy dawką a stężeniami (stężenie maksymalne, stopień absorpcji) po podskórnym podaniu w zakresie dawek terapeutycznych.

Nie zaobserwowano farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcji pomiędzy liraglutylem i produktem Levemir podczas podawania pojedynczej dawki produktu Levemir 0,5 j./kg mc. w skojarzeniu z liraglutylem 1,8 mg w stanie równowagi pacjentom z cukrzycą typu 2.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych produktu Levemir pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku, a młodymi.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych produktu Levemir pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, a zdrowymi.

Farmakokinetyka produktu Levemir nie została gruntownie przebadana w tych grupach, dlatego zaleca się dokładne monitorowanie glikemii u tych pacjentów.

Płeć

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych produktu Levemir pomiędzy pacjentami o różnej płci.

Dzieci i młodzież

Badano właściwości farmakokinetyczne produktu Levemir u dzieci (6–12 lat) i młodzieży (13–17 lat). Wyniki porównano z wynikami badań u dorosłych z cukrzycą typu 1. Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Dane dotyczące powinowactwa receptorowego oraz badania właściwości mitogennych *in-vitro* nie dostarczają dowodów świadczących o większym potencjale mitogennym w porównaniu z ludzką insuliną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol
Fenol
Metakrezol
Cynku octan
Disodu fosforan dwuwodny
Chlorek sodu
Kwas solny (do dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Substancje dodawane do produktu Levemir mogą spowodować degradację insuliny detemir np. jeśli zawierają związki tiolowe lub siarczyny. Nie należy dodawać produktu Levemir do płynów infuzyjnych.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

30 miesięcy.

Po pierwszym użyciu: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C przez maksymalnie 6 tygodni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C), z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem wkład przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

Po pierwszym użyciu lub doraźny zapas: nie przechowywać w lodówce. Przechowywać

w temperaturze poniżej 30°C.

Levemir musi być chroniony przed nadmiernym ogrzaniem i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3 ml roztworu we wkładzie (szkło typu 1) wyposażonym w tłok (bromobutyl) i korek (bromobutyl/poliizopren) w kartonowym opakowaniu.

Wielkości opakowań: 1, 5 lub 10 wkładów. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie wolno dzielić się z innymi igłami i produktem Levemir Penfill. Nie wolno ponownie napełniać wkładu.

Nie wolno stosować produktu Levemir, jeśli roztwór nie jest klarowny i bezbarwny.

Nie wolno stosować produktu Levemir, jeśli był on zamrożony.

Pacjent powinien być poinformowany o konieczności wyrzucenia igły po każdym wstrzyknięciu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 1 czerwca 2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 kwietnia 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levemir 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 100 j. insuliny detemir* (równoważne 14,2 mg). 1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 3 ml odpowiadające 300 j.

*Insulina detemir jest otrzymywana w wyniku rekombinacji DNA z wykorzystaniem drożdży *Saccharomyces cerevisiae*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu. FlexPen

Przejrzysty, bezbarwny, obojętny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Siła działania analogów insuliny, w tym insuliny detemir wyrażana jest w jednostkach (j.), natomiast siła działania ludzkich insuliny wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.). 1 jednostka (j.) insuliny detemir odpowiada 1 jednostce międzynarodowej (j.m.) ludzkiej insuliny.

Levemir może być stosowany samodzielnie jako insulina bazowa (basal) lub w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (bolus). Może także być stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi albo może być dodany do leczenia liraglutylem.

W skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i po dodaniu do leczenia liraglutylem zalecane jest stosowanie raz na dobę w dawce początkowej 10 j. lub 0,1–0,2 j./kg. Dawka produktu Levemir powinna być dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Na podstawie wyników badań, zalecany jest następujący schemat dostosowywania dawki dla dorosłych pacjentów z cukrzycą:

Średnie SMPG* przed śniadaniem	Zmiana dawki produktu Levemir
> 10,0 mmol/L (180 mg/dl)	+ 8 j
9,1-10,0 mmol/L (163-180 mg/dl)	+ 6 j
8,1-9,0 mmol/L (145-162 mg/dl)	+ 4 j
7,1-8,0 mmol/L (127-144 mg/dl)	+ 2 j
6,1-7,0 mmol/L (109-126 mg/dl)	+ 2 j
W przypadku pojedynczego pomiaru SMPG	
3,1-4,0 mmol/L (56-72 mg/dl)	- 2 j
< 3,1 mmol/L (< 56 mg/dl)	- 4 j

SMPG* – Self Monitored Plasma Glucose – samodzielny pomiar stężenia glukozy w osoczu.

Jeżeli Levemir stosowany jest jako insulina bazowa w schemacie basal–bolus, powinien być podawany raz lub dwa razy na dobę w zależności od zapotrzebowania pacjenta. Dawkę produktu Levemir należy dostosowywać indywidualnie.

Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie równocześnie występujących chorób.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Levemir może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki produktu Levemir do indywidualnych potrzeb.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki produktu Levemir do indywidualnych potrzeb.

Dzieci i młodzież

Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Levemir u młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej w badaniach trwających do 12 miesięcy (patrz punkt 5.1).

Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, u dzieci i młodzieży zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki produktu Levemir do indywidualnych potrzeb.

Nie przeprowadzono badań stosowania produktu Levemir u dzieci poniżej 2 lat.

Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Podczas zmiany z insulinowych produktów leczniczych o pośrednim lub długim czasie działania może być konieczne dostosowanie dawki i czasu podawania (patrz punkt 4.4).

Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, w czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i kilka tygodni po zmianie zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy (patrz punkt 4.4).

Może zaistnieć konieczność dostosowania uzupełniającego leczenia przeciwcukrzycowego (dawki i (lub) czasu podawania z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub stosowanych krótko/szybko działających insulinowych produktów leczniczych).

Sposób podawania

Levemir jest długo działającym analogiem insuliny stosowanym jako insulina bazowa. Levemir jest podawany tylko podskórnie. Produktu Levemir nie wolno podawać dożylnie, gdyż może spowodować ciężką hipoglikemię. Należy także unikać podania domięśniowego. Levemir nie może być stosowany w pompach insulinowych.

Levemir podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę brzucha, w udo, ramię, okolicę mięśnia naramiennego lub okolicę pośladkową. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych

produktów leczniczych, długość działania będzie się różnić w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i poziomu aktywności fizycznej. Wstrzyknięcie może być wykonane o dowolnej porze dnia, ale każdego dnia o tej samej porze. Pacjentom wymagającym dwóch dawek w celu osiągnięcia optymalnej kontroli stężenia glukozy we krwi na dobę, wieczorną dawkę można podawać wieczorem lub przed snem.

Levemir FlexPen jest fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczem przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm. Wstrzykiwacz FlexPen ma możliwość nastawiania dawki w zakresie od 1 do 60 jednostek z dokładnością do 1 jednostki. Pacjent powinien być poinformowany o nieużywaniu sfałszowanych igieł.

Produkt Levemir FlexPen jest kodowany kolorami i zawiera ulotkę ze szczegółową instrukcją użytkowania, do której należy się stosować.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem przed podróżą pomiędzy różnymi strefami czasowymi, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.

Hiperglikemia

Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni, są to: wzmożone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu. W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.

Hipoglikemia

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny mogą prowadzić do hipoglikemii.

Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę (patrz punkt 4.8 i 4.9).

U pacjentów, u których kontrola glikemii znacznie poprawiła się, np. w wyniku intensywnej insulinoterapii, mogą zmieniać się zwykle dla nich objawy zapowiadające hipoglikemię, o czym powinni zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Współistniejące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe, zwykle zwiększają zapotrzebowania pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub choroby mające wpływ na nadnercza, przysadkę lub tarczycę mogą wymagać zmiany dawek insuliny.

Jeśli pacjent zmienia leczenie z jednego typu insulinowego produktu leczniczego na inny, wcześnie objawy zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu do objawów występujących podczas stosowania poprzedniego typu insuliny.

Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiany stężenia, rodzaju (wytwórca), typu (zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i(lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) mogą spowodować potrzebę zmiany

dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na Levemir mogą wymagać zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi insulinowymi produktami leczniczymi. Jeśli dostosowanie dawki jest konieczne, może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych tygodni lub miesięcy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Tak, jak w przypadku leczenia każdą insuliną, mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia: ból, zaczerwienienie, wysypka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie. Zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru mogą zmniejszyć występowanie tych reakcji lub im zapobiec. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia produktem Levemir.

Hipoalbuminemia

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężką hipoalbuminemią. U tych pacjentów zaleca się dokładne monitorowanie.

Stosowanie insuliny Levemir w skojarzeniu z pioglitazonem

Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem Levemir. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich oznaki i objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Zapotrzebowanie pacjentów na insulinę mogą zmniejszać następujące produkty: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Zapotrzebowanie pacjentów na insulinę mogą zwiększać następujące produkty: doustne środki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, sympatykomimetyki, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Oktreotyd/lanreotyd mogą zmniejszać lub zwiększać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Można rozważyć stosowanie produktu Levemir w okresie ciąży, natomiast potencjalne korzyści muszą przewyższać możliwe zwiększenie ryzyka działań niepożądanych w okresie ciąży.

Zwykle, w okresie ciąży lub jej planowania, u pacjentek z cukrzycą zalecana jest wzmożona kontrola i monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Po porodzie zapotrzebowanie na insulinę gwałtownie wraca do poziomu sprzed okresu ciąży.

U ciężarnych pacjentek z cukrzycą typu 1 (n=310) przeprowadzono otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z zastosowaniem leczenia produktem Levemir w schemacie basal-bolus (n=152) lub insuliną bazową NPH (n=158) w skojarzeniu z produktem NovoRapid. Głównym celem badania była ocena wpływu produktu Levemir na kontrolę stężenia glukozy we krwi u ciężarnych pacjentek z cukrzycą (patrz punkt 5.1).

Ogólny odsetek działań niepożądanych u matek był porównywalny w grupach pacjentek leczonych produktem Levemir i insuliną NPH; jednakże liczbowo większą częstość ciężkich działań niepożądanych zaobserwowano w przypadku zastosowania produktu Levemir niż po zastosowaniu insuliny NPH u matek (61 (40%) w porównaniu do 49 (31%)) i u noworodków (36 (24%) w porównaniu do 32 (20%)). U kobiet, które zaszły w ciążę po przeprowadzonej randomizacji, liczba urodzeń żywych dzieci wyniosła 50 (83%) w grupie stosujących Levemir i 55 (89%) w grupie stosujących insulinę NPH. Częstość wad wrodzonych wyniosła 4 (5%) u dzieci matek przyjmujących Levemir i 11 (7%) u dzieci matek przyjmujących insulinę NPH, w tym wad ciężkich 3 (4%) dla produktu Levemir i 3 (2%) dla insuliny NPH.

Dane po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek otrzymane z liczby 250 dodatkowych przypadków ciężarnych pacjentek leczonych produktem Levemir wykazały brak działań niepożądanych po zastosowaniu insuliny detemir w okresie ciąży oraz, że insulina detemir nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód i (lub) noworodka.

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy insulina detemir przenika do mleka ludzkiego. Nie wykazano żadnego wpływu stosowanej insuliny detemir na metabolizm noworodków i (lub) dzieci karmionych piersią. Insulina detemir jako peptyd trawiona jest do aminokwasów w ludzkim przewodzie pokarmowym.

Podczas karmienia piersią może zaistnieć konieczność dostosowania dawek insuliny oraz diety.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku wystąpienia hipoglikemii może dojść do upośledzenia koncentracji i zwolnienia czasu reakcji. Może to stanowić ryzyko w sytuacjach, kiedy zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn).

Pacjenci powinni być odpowiednio poinstruowani, aby mogli podjąć odpowiednie środki ostrożności na wypadek wystąpienia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdu. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są słabo nasilone albo nie występują lub, u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy dokładnie rozważyć czy możliwe jest prowadzenie pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów stosujących Levemir spowodowane są głównie działaniem farmakologicznym insuliny. Szacuje się, że całkowity odsetek leczonych pacjentów, u których można spodziewać się działań niepożądanych wynosi 12%.

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia, patrz punkt c poniżej.

Z badań klinicznych wynika, że ciężka hipoglikemia, zdefiniowana jako stan wymagający interwencji osób trzecich, zdarza się w przybliżeniu u 6% pacjentów leczonych produktem Levemir.

W trakcie leczenia produktem Levemir często obserwuje się zwiększenie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z ludzką insuliną. Do reakcji tych zalicza się ból, zaczerwienienie, pokrzywkę, stan zapalny, zasinienie, obrzęk oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, najczęściej są łagodne i przemijające, tj. ustępują podczas dalszego leczenia, w ciągu kilku dni lub tygodni.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji i obrzęk, reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

b. Tabelarycznie zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych z badań klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością według MedDRA i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka, wykwity skórne*
	Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia*
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko – neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Niezbyt często – zaburzenia refrakcji
	Niezbyt często – retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często – lipodystrofia*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często – reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często – obrzęk

* patrz punkt c

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka, wykwity skórne

Reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka i wykwity skórne występują niezbyt często, gdy Levemir jest stosowany w schemacie basal-bolus. Jednakże, kiedy jest stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, trzy badania kliniczne wykazały częstość – często (zaobserwowano 2,2% reakcji uczuleniowych i reakcji potencjalnie uczuleniowych).

Reakcje anafilaktyczne

Wystąpienie uogólnionej reakcji nadwrażliwości (włączając uogólnioną wysypkę skórą, swędzenie, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie

serca i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, ale może być potencjalnym zagrożeniem życia.

Hipoglikemia

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Może ona wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i(lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, pobudzenie nerwowe lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenia koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

Lipodystrofia

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia. Zmiana miejsca każdego wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru wstrzyknięcia może pomóc zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji.

d. Dzieci i młodzież

W oparciu o informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzące z badań klinicznych, częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

e. Inne szczególne grupy pacjentów

W oparciu o informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzące z badań klinicznych, częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

4.9 Przedawkowanie

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do przedawkowania. Jednakże hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (0,5 do 1,0 mg) podanym domięśniowo lub podskórnie przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez osobę wykonującą zawód medyczny. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w ciągu 10 do 15 min po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długo działające. Kod ATC: A10AE05.

Mechanizm działania

Levemir jest rozpuszczalnym, długo działającym analogiem insuliny o wydłużonym czasie działania, stosowanym jako insulina bazowa.

Działanie produktu Levemir polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi, występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby.

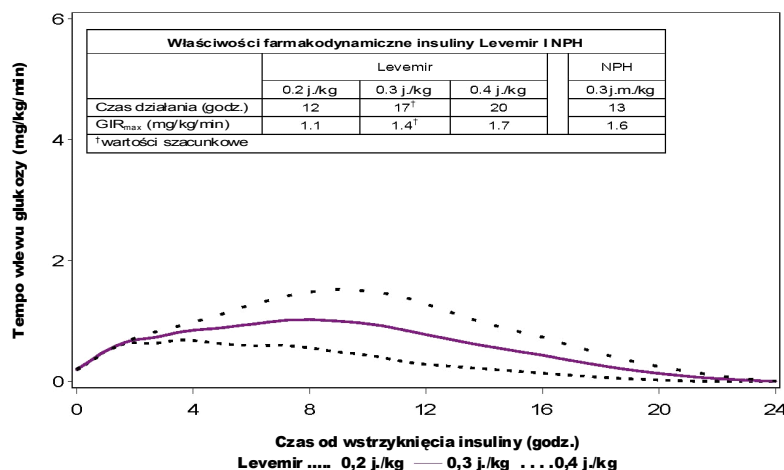
W porównaniu z insuliną NPH (Obojętna Protamina Hagedorna) profil czasu działania produktu Levemir jest statystycznie istotnie mniej zmienny, a zatem bardziej przewidywalny, co potwierdzono porównując wewnątrzsobnicze współczynniki zmienności (CV) całkowitego i maksymalnego efektu farmakodynamicznego (patrz Tabela 1).

Tabela 1. Zmienność wewnątrzgrupowa profili czasu działania produktu Levemir i insuliny NPH

Farmakodynamiczny punkt końcowy	Levemir CV (%)	Insulina NPH CV (%)
AUC _{GIR,0-24h} *	27	68
GIR _{max} **	23	46

*Pole pod krzywą **Tempo wlewu glukozy, współczynnik $p < 0,001$ dla wszystkich porównań względem produktu Levemir

Wydłużenie czasu działania produktu Levemir jest możliwe dzięki powstaniu silnych połączeń pomiędzy cząsteczkami insuliny detemir w miejscu wstrzyknięcia oraz wiązanie albumin poprzez łańcuch boczny kwasu tłuszczowego. Dystrybucja insuliny detemir do tkanek docelowych na obwodzie przebiega wolniej w porównaniu do insuliny NPH. Połączenie powyższych mechanizmów wydłużających zapewnia bardziej odtwarzalną absorpcję oraz profil działania insuliny detemir w porównaniu do insuliny NPH.



Rysunek 1: Profile aktywności produktu Levemir u pacjentów z cukrzycą typu 1

Czas działania, który wynosi do 24 godzin w zależności od dawki, umożliwia podawanie raz lub dwa razy na dobę. W przypadku podawania dwa razy na dobę osiągnięcie stanu równowagi dynamicznej nastąpi po 2-3 dawkach. W przypadku dawek od 0,2 - 0,4 j./kg produkt Levemir osiąga ponad 50% maksymalnego działania w czasie od 3-4 godzin do maksymalnie 14 godzin po wstrzyknięciu.

Po podaniu podskórnym obserwuje się proporcjonalną zależność pomiędzy dawką a odpowiedzią farmakodynamiczną (efekt maksymalny, czas działania, efekt całkowity).

W długoterminowych badaniach klinicznych wykazano mniejszą zmienność glikemii na czczo w trakcie leczenia produktem Levemir, w porównaniu z leczeniem insuliną NPH.

W badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, wykazano porównywalną kontrolę glikemii (HbA_{1c}) uzyskaną po zastosowaniu produktu Levemir i insuliny NPH i glarginy oraz mniejszy przyrost masy ciała po zastosowaniu produktu Levemir, patrz Tabela 2 poniżej. W badaniu, w którym porównywano Levemir do insuliny glarginy, Levemir mógł być podawany raz lub dwa razy na dobę, podczas gdy insulina glargina podawana była raz na dobę. W badaniu tym 55% pacjentów otrzymujących Levemir ukończyło 52 tygodniowe leczenie stosując Levemir dwa razy na dobę.

Tabela 2. Zmiana masy ciała po leczeniu insuliną

Czas trwania badania	Levemir raz na dobę	Levemir dwa razy na dobę	Insulina NPH	Insulina glargina
20 tygodni	+0,7 kg		+1,6 kg	
26 tygodni		+1,2 kg	+2,8 kg	
52 tygodnie	+2,3 kg	+3,7 kg		+4,0 kg

W badaniach oceniających stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych w skojarzeniu z produktem Levemir, wykazano o 61-65% mniejsze ryzyko wystąpienia łagodnej nocnej hipoglikemii w porównaniu z insuliną NPH.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 nieosiągających założonych celów leczenia podczas stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych przeprowadzono otwarte randomizowane badanie kliniczne. Badanie rozpoczęło się 12 tygodniowym okresem wprowadzającym z zastosowanym leczeniem liraglutydem wraz z metforminą, w którym 61% pacjentów osiągnęło $HbA_{1c} < 7\%$. 39% pacjentów, którzy nie osiągnęli celu, zostało zrandomizowanych do leczenia dodatkowo produktem Levemir podawanym raz na dobę lub kontynuowania leczenia liraglutydem wraz z metforminą przez 52 tygodnie. Dołączenie produktu Levemir pozwoliło na dalsze zmniejszenie wartości HbA_{1c} z 7,6% do 7,1% po 52 tygodniach. Nie wystąpiły ciężkie hipoglikemie. Ciężka hipoglikemia definiowana jest następująco: pacjent nie jest w stanie samodzielnie sobie poradzić, wymaga pomocy i podania glukozy lub glukozy dożylnie. Patrz tabela 3.

Tabela 3. Dane z badania klinicznego – dołączenie produktu Levemir do leczenia liraglutydem wraz z metforminą

	Tygodnie badania	Pacjenci zrandomizowani Levemir + liraglutyd + metformina N = 160	Pacjenci zrandomizowani Liraglutyd + metformina N = 149	Wartość p
Zmiana poziomu HbA_{1c} w stosunku do wartości wyjściowej (%)	0-26 tygodni	-0,51	+0,02	<0,0001
	0-52 tygodni	-0,50	0,01	<0,0001
Odsetek pacjentów osiągających cel - poziom $HbA_{1c} < 7\%$ (%)	0-26 tygodni	43,1	16,8	<0,0001
	0-52 tygodni	51,9	21,5	<0,0001
Zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej (kg)	0-26 tygodni	-0,16	-0,95	0,0283
	0-52 tygodni	-0,05	-1,02	0,0416
Łagodne hipoglikemie (na pacjento-rok)	0-26 tygodni	0,224	0,019	0,0075
	0-52	0,228	0,034	0,0011

	tygodni			
--	---------	--	--	--

W badaniach długoterminowych u pacjentów z cukrzycą typu 1 w trakcie intensywnej insulinoterapii (w schemacie basal-bolus) produkt Levemir dawał korzystniejsze wyniki glikemii na czczo w porównaniu z insuliną NPH. Leczenie produktem Levemir umożliwia kontrolę glikemii (HbA_{1c}) porównywalną z insuliną NPH, wiąże się również z mniejszym ryzykiem wystąpienia nocnej hipoglikemii i nie powoduje przyrostu masy ciała.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia insuliną w schemacie basal-bolus obserwowano podobną całkowitą częstość występowania hipoglikemii w trakcie leczenia produktem Levemir i insuliną NPH. Analizy nocnych hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazały znacząco mniejsze ryzyko wystąpienia łagodnej nocnej hipoglikemii (rozumianej jako zachowanie zdolności do samodzielnego leczenia i potwierdzonej stężeniem glukozy mniejszym od 2,8 mmol/l we krwi kapilarnej lub od 3,1 mmol/l w osoczu) w porównaniu z insuliną NPH, natomiast nie wykazały różnic w cukrzycy typu 2.

Zaobserwowano pojawianie się przeciwciał podczas stosowania produktu Levemir. Jednak nie miało to wpływu na kontrolę glikemii.

Ciąża

U ciężarnych pacjentek z cukrzycą typu 1 (n=310) przeprowadzono otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z zastosowaniem leczenia produktem Levemir w schemacie basal-bolus (n=152) lub insuliną bazową NPH (n=158) w skojarzeniu z produktem NovoRapid (patrz punkt 4.6).

Leczenie produktem Levemir umożliwia porównywalną kontrolę glikemii (HbA_{1c}) z insuliną NPH w 36 tygodniu ciąży oraz porównywalne zmniejszenie średniej wartości HbA_{1c} w okresie ciąży, patrz tabela 4.

Tabela 4. Kontrola glikemii u matek

	Levemir	NPH	Różnica/ Iloraz szans/ Częstość względna 95% CI
Średni poziom HbA_{1c} w 36 tygodniu ciąży (%)	6,27	6,33	Różnica: -0,06 [-0,21; 0,08]
Średnie stężenie glukozy na czczo (ang. FPG - Fasting Plasma Glucose) w 36 tygodniu ciąży (mmol/l)	4,76	5,41	Różnica: -0,65 [-1,19; -0,12]
Odsetek pacjentek osiągających poziom $HbA_{1c} \leq 6\%$ w 24 tygodniu ciąży oraz w 36 tygodniu ciąży (%)	41%	32%	Iloraz szans: 1,36 [0,78; 2,37]
Całkowita liczba ciężkich hipoglikemii w okresie ciąży (na pacjento-rok)	1,1	1,2	Częstość względna: 0,82 [0,39; 1,75]

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo insuliny Levemir było badane przez 12 miesięcy w dwóch randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych u młodzieży i dzieci (łącznie n= 694). W jednym z badań brało udział 82 dzieci w wieku od 2 do 5 lat. Oba badania wykazały, że kontrola

glikemii (HbA_{1c}) insuliną Levemir podawaną w schemacie basal-bolus jest porównywalna z leczeniem insuliną NPH, stosując margines równoważności 0,4%. Ponadto zaobserwowano mniejszy przyrost masy ciała (wynik odchylenia standardowego, waga skorygowana względem płci i wieku) podczas stosowania insuliny Levemir niż insuliny NPH.

Badanie z udziałem dzieci w wieku powyżej 2 lat zostało przedłużone o dodatkowe 12 miesięcy (dane łącznie z 24 miesięcy leczenia), aby oszacować powstawanie przeciwciał w trakcie długotrwałego leczenia insuliną Levemir. Po wzroście stężenia przeciwciał insulinowych w ciągu pierwszego roku, w drugim roku ich stężenie spada do wartości nieznacznie wyższej niż przed rozpoczęciem badania. Rezultaty wskazują, że rozwój przeciwciał nie ma negatywnego wpływu na kontrolę glikemii i dawkę insuliny Levemir.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu występuje między 6 a 8 godziną po podaniu. W przypadku podawania dwa razy na dobę stan równowagi dynamicznej w osoczu występuje po 2-3 dawkach. Zmienność wchłaniania produktu Levemir pomiędzy poszczególnymi dawkami u tego samego pacjenta jest mniejsza w porównaniu z innymi insulinami bazowymi. Całkowita biodostępność insuliny detemir po podaniu podskórnym wynosi około 60%.

Dystrybucja

Wartość pozornej objętości dystrybucji dla produktu Levemir (w przybliżeniu 0,1 l/kg) wskazuje, że duża frakcja insuliny detemir krąży we krwi.

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących wiązania z białkami sugerują, że nie zachodzą istotne klinicznie interakcje pomiędzy insuliną detemir a kwasami tłuszczowymi lub innymi lekami wiążącymi się z białkami.

Biotransformacja

Rozpad insuliny detemir przebiega podobnie do rozpadu ludzkiej insuliny; wszystkie powstające metabolity są nieaktywne.

Eliminacja

Końcowy okres półtrwania po podaniu podskórnym zależy od szybkości wchłaniania z tkanki podskórnej. Końcowy okres półtrwania wynosi, w zależności od dawki, od 5 do 7 godzin.

Liniowość

Obserwuje się proporcjonalną zależność pomiędzy dawką a stężeniami (stężenie maksymalne, stopień absorpcji) po podskórnym podaniu w zakresie dawek terapeutycznych.

Nie zaobserwowano farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcji pomiędzy liraglutylem i produktem Levemir podczas podawania pojedynczej dawki produktu Levemir 0,5 j./kg mc. w skojarzeniu z liraglutylem 1,8 mg w stanie równowagi pacjentom z cukrzycą typu 2.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych produktu Levemir pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku a młodymi.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych produktu Levemir pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby a zdrowymi. Farmakokinetyka produktu Levemir nie została gruntownie przebadana w tych grupach, dlatego zaleca się dokładne monitorowanie glikemii u tych pacjentów.

Płeć

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych produktu Levemir pomiędzy pacjentami o różnej płci.

Dzieci i młodzież

Badano właściwości farmakokinetyczne produktu Levemir u dzieci (6–12 lat) i młodzieży (13–17 lat). Wyniki porównano z wynikami badań u dorosłych z cukrzycą typu 1. Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Dane dotyczące powinowactwa receptorowego oraz badania właściwości mitogennych *in-vitro* nie dostarczają dowodów świadczących o większym potencjale mitogennym w porównaniu z ludzką insuliną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol
Fenol
Metakrezol
Cynku octan
Disodu fosforan dwuwodny
Chlorek sodu
Kwas solny (do dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Substancje dodawane do produktu Levemir mogą spowodować degradację insuliny detemir np. jeśli zawierają związki tiolowe lub siarczyny. Nie należy dodawać produktu Levemir do płynów infuzyjnych.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

30 miesięcy.

Po pierwszym użyciu: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C przez maksymalnie 6 tygodni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C), z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem, należy nakładać nasadkę na wstrzykiwacz FlexPen.

Po pierwszym użyciu lub doraźny zapas: nie przechowywać w lodówce. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Levemir należy chronić przed nadmiernym ogrzaniem i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3 ml roztworu we wkładzie (szkło typu 1) wyposażonym w tłok (bromobutyl) i korek (bromobutyl/poliizopren) w fabrycznie napełnionym, wielodawkowym, jednorazowym wstrzykiwaczu wykonanym z polipropylenu w kartonowym opakowaniu.

Wielkość opakowań: 1 (z lub bez igieł), 5 (bez igieł) i 10 (bez igieł) fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie wolno dzielić się z innymi igłami i produktem Levemir FlexPen. Nie wolno ponownie napełniać wkładu.

Nie wolno stosować produktu Levemir, jeśli roztwór nie jest klarowny i bezbarwny.

Nie wolno stosować produktu Levemir, jeśli był on zamrożony.

Pacjent powinien być poinformowany o konieczności wyrzucenia igły po każdym wstrzyknięciu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 1 czerwca 2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 kwietnia 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levemir 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 100 j. insuliny detemir* (równoważne 14,2 mg). 1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 3 ml odpowiadające 300 j.

*Insulina detemir jest otrzymywana w wyniku rekombinacji DNA z wykorzystaniem drożdży *Saccharomyces cerevisiae*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu. InnoLet
Przejrzysty, bezbarwny, obojętny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Siła działania analogów insuliny, w tym insuliny detemir wyrażana jest w jednostkach (j.), natomiast siła działania i ludzkich insuliny wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.). 1 jednostka (j.) insuliny detemir odpowiada 1 jednostce międzynarodowej (j.m.) ludzkiej insuliny.

Levemir może być stosowany samodzielnie jako insulina bazowa (basal) lub w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (bolus). Może także być stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi albo może być dodany do leczenia liraglutylem.

W skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i po dodaniu do leczenia liraglutylem zalecane jest stosowanie raz na dobę w dawce początkowej 10 j. lub 0,1–0,2 j./kg. Dawka produktu Levemir powinna być dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Na podstawie wyników badań, zalecany jest następujący schemat dostosowywania dawki dla dorosłych pacjentów z cukrzycą:

Średnie SMPG* przed śniadaniem	Zmiana dawki produktu Levemir
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8 j.
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6 j.
8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4 j.
7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2 j.
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2 j.
W przypadku pojedynczego pomiaru SMPG	
3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2 j.
< 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl)	- 4 j.

SMPG* – Self Monitored Plasma Glucose – samodzielny pomiar stężenia glukozy w osoczu.

Jeżeli Levemir stosowany jest jako insulina bazowa w schemacie basal–bolus, powinien być podawany raz lub dwa razy na dobę w zależności od zapotrzebowania pacjenta. Dawkę produktu Levemir należy dostosowywać indywidualnie.

Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie równocześnie występujących chorób.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Levemir może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki produktu Levemir do indywidualnych potrzeb.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki produktu Levemir do indywidualnych potrzeb.

Dzieci i młodzież

Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Levemir u młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej w badaniach trwających do 12 miesięcy (patrz punkt 5.1).

Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, u dzieci i młodzieży zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki produktu Levemir do indywidualnych potrzeb.

Nie przeprowadzono badań stosowania produktu Levemir u dzieci poniżej 2 lat.

Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Podczas zmiany z insulinowych produktów leczniczych o pośrednim lub długim czasie działania może być konieczne dostosowanie dawki i czasu podawania (patrz punkt 4.4).

Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, w czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i kilka tygodni po zmianie zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy (patrz punkt 4.4).

Może zaistnieć konieczność dostosowania uzupełniającego leczenia przeciwcukrzycowego (dawki i (lub) czasu podawania z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub stosowanych krótko/szybko działających insulinowych produktów leczniczych).

Sposób podawania

Levemir jest długo działającym analogiem insuliny stosowanym jako insulina bazowa. Levemir jest podawany tylko podskórnie. Produktu Levemir nie wolno podawać dożylnie, gdyż może spowodować ciężką hipoglikemię. Należy także unikać podania domięśniowego. Levemir nie może być stosowany w pompach insulinowych.

Levemir podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę brzucha, udo, ramię, okolicę mięśnia naramiennego lub okolicę pośladkową. Miejsca wstrzyknięć, należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych długość działania będzie się różnić w zależności od dawki, miejsca

wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i poziomu aktywności fizycznej. Wstrzyknięcie może być wykonane o dowolnej porze dnia, ale każdego dnia o tej samej porze. Pacjentom wymagającym dwóch dawek w celu osiągnięcia optymalnej kontroli stężenia glukozy we krwi na dobę, wieczorną dawkę można podawać wieczorem lub przed snem.

Levemir InnoLet jest fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczem przeznaczonym do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm. Wstrzykiwacz InnoLet ma możliwość nastawiania dawki w zakresie od 1 do 50 jednostek z dokładnością do 1 jednostki. Pacjent powinien być poinformowany o nieużywaniu sfalszowanych igieł.

Do opakowania produktu Levemir InnoLet dołączona jest ulotka ze szczegółową instrukcją użytkowania, do której należy się stosować.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem przed podróżą pomiędzy różnymi strefami czasowymi, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.

Hiperglikemia

Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni, są to: wzmożone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu. W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.

Hipoglikemia

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny mogą prowadzić do hipoglikemii.

Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę (patrz punkt 4.8 i 4.9).

U pacjentów, u których kontrola glikemii znacznie poprawiła się, np. w wyniku intensywnej insulinoterapii, mogą zmieniać się zwykle dla nich objawy zapowiadające hipoglikemię, o czym powinni zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Współistniejące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe, zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub choroby mające wpływ na nadnercza, przysadkę lub tarczycę mogą wymagać zmiany dawek insuliny.

Jeśli pacjent zmienia leczenie z jednego typu insulinowego produktu leczniczego na inny, wczesne objawy zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu do objawów występujących podczas stosowania poprzedniego typu insuliny.

Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiany stężenia, rodzaju (wytwórca), typu, pochodzenia (zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i(lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) mogą spowodować potrzebę zmiany dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na Levemir mogą wymagać

zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi insulिनowymi produktami leczniczymi. Jeśli dostosowanie dawki jest konieczne, może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych tygodni lub miesięcy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Tak, jak w przypadku leczenia każdą insulिनą, mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia: ból, zaczerwienienie, wysypka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie. Zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru mogą zmniejszyć występowanie tych reakcji lub im zapobiec. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia produktem Levemir.

Hipoalbuminemia

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężką hipoalbuminemią. U tych pacjentów zaleca się dokładne monitorowanie.

Stosowanie insuliny Levemir w skojarzeniu z pioglitazonem

Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insulिनą dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem Levemir. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich oznaki i objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Zapotrzebowanie pacjentów na insulिनę mogą zmniejszać następujące produkty: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Zapotrzebowanie pacjentów na insulिनę mogą zwiększać następujące produkty: doustne środki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, sympatykomimetyki, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Oktreotyd/lanreotyd mogą zmniejszać lub zwiększać zapotrzebowanie na insulिनę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Można rozważyć stosowanie produktu Levemir w okresie ciąży, natomiast potencjalne korzyści muszą przewyższać możliwe zwiększenie wystąpienia ryzyka działań niepożądanych w okresie ciąży.

Zwykle, w okresie ciąży lub jej planowania, u pacjentek z cukrzycą zalecana jest wzmożona kontrola i monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Zapotrzebowanie na insulिनę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Po porodzie zapotrzebowanie na insulिनę gwałtownie wraca do poziomu sprzed okresu ciąży.

U ciężarnych pacjentek z cukrzycą typu 1 (n=310) przeprowadzono otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z zastosowaniem leczenia produktem Levemir w schemacie basal-bolus (n=152) lub insuliną bazową NPH (n=158) w skojarzeniu z produktem NovoRapid. Głównym celem badania była ocena wpływu produktu Levemir na kontrolę stężenia glukozy we krwi u ciężarnych pacjentek z cukrzycą (patrz punkt 5.1).

Ogólny odsetek działań niepożądanych u matek był porównywalny w grupach pacjentek leczonych produktem Levemir i insuliną NPH; jednakże liczbowo większą częstość ciężkich działań niepożądanych zaobserwowano w przypadku zastosowania produktu Levemir niż po zastosowaniu insuliny NPH u matek (61 (40%) w porównaniu do 49 (31%)) i u noworodków (36 (24%) w porównaniu do 32 (20%)). U kobiet, które zaszły w ciążę po przeprowadzonej randomizacji, liczba urodzeń żywych dzieci wyniosła 50 (83%) w grupie stosujących Levemir i 55 (89%) w grupie stosujących insulinę NPH. Częstość wad wrodzonych wyniosła 4 (5%) u dzieci matek przyjmujących Levemir i 11 (7%) u dzieci matek przyjmujących insulinę NPH, w tym wad ciężkich 3 (4%) dla produktu Levemir i 3 (2%) dla insuliny NPH.

Dane po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek otrzymane z liczby 250 dodatkowych przypadków ciężarnych pacjentek leczonych produktem Levemir wykazały brak działań niepożądanych po zastosowaniu insuliny detemir w okresie ciąży oraz, że insulina detemir nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód i (lub) noworodka.

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy insulina detemir przenika do mleka ludzkiego. Nie wykazano żadnego wpływu stosowanej insuliny detemir na metabolizm noworodków i (lub) dzieci karmionych piersią. Insulina detemir jako peptyd trawiona jest do aminokwasów w ludzkim przewodzie pokarmowym.

Podczas laktacji może zaistnieć konieczność dostosowania dawek insuliny oraz diety.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku wystąpienia hipoglikemii może dojść do upośledzenia koncentracji i zwolnienia czasu reakcji. Może to stanowić ryzyko w sytuacjach, kiedy zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Pacjenci powinni być odpowiednio poinstruowani, aby mogli podjąć odpowiednie środki ostrożności na wypadek wystąpienia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdu. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są słabo nasilone albo nie występują lub, u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy dokładnie rozważyć możliwość prowadzenia pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów stosujących Levemir są głównie spowodowane działaniem farmakologicznym insuliny. Szacuje się, że całkowity odsetek leczonych pacjentów, u których można spodziewać się działań niepożądanych wynosi 12%.

Najczęstszym obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia, patrz punkt c poniżej.

Z badań klinicznych wynika, że ciężka hipoglikemia, zdefiniowana jako stan wymagający interwencji osób trzecich, zdarza się w przybliżeniu u 6% pacjentów leczonych produktem Levemir.

W trakcie leczenia produktem Levemir obserwuje się zwiększenie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z ludzką insuliną. Do reakcji tych zalicza się ból, zaczerwienienie, pokrzywkę, stan zapalny, zasinienie, obrzęk oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, najczęściej są łagodne i przemijające, tj. ustępują podczas dalszego leczenia, w ciągu kilku dni lub tygodni.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji i obrzęk, reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

b. Tabelarycznie zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych z badań klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością według MedDRA i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka, wykwity skórne*
	Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia*
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko – neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Niezbyt często – zaburzenia refrakcji
	Niezbyt często – retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często – lipodystrofia*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często – reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często – obrzęk

* patrz punkt c

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka, wykwity skórne

Reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka i wykwity skórne występują niezbyt często, gdy Levemir jest stosowany w schemacie basal-bolus. Jednakże, kiedy jest stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, trzy badania kliniczne wykazały częstość – często (zaobserwowano 2,2% reakcji uczuleniowych i reakcji potencjalnie uczuleniowych).

Reakcje anafilaktyczne

Wystąpienie uogólnionej reakcji nadwrażliwości (włączając uogólnioną wysypkę skórą, swędzenie, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie serca i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, ale może być potencjalnym zagrożeniem życia.

Hipoglikemia

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Może ona wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i(lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, pobudzenie nerwowe lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenia koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

Lipodystrofia

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia. Zmiana miejsca każdego wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru wstrzyknięć może pomóc zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji.

d. Dzieci i młodzież

W oparciu o informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzące z badań klinicznych, częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

e. Inne szczególne grupy pacjentów

W oparciu o informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzące z badań klinicznych, częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

4.9 Przedawkowanie

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do przedawkowania. Jednakże hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (0,5 do 1,0 mg) podanym domięśniowo lub podskórnym przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez osobę wykonującą zawód medyczny. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w ciągu 10 do 15 min po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długo działające. Kod ATC: A10AE05.

Mechanizm działania

Levemir jest rozpuszczalnym, długo działającym analogiem insuliny o wydłużonym czasie działania, stosowanym jako insulina bazowa.

Działanie produktu Levemir polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyt glukozy i hamując uwalnianie glukozy z wątroby.

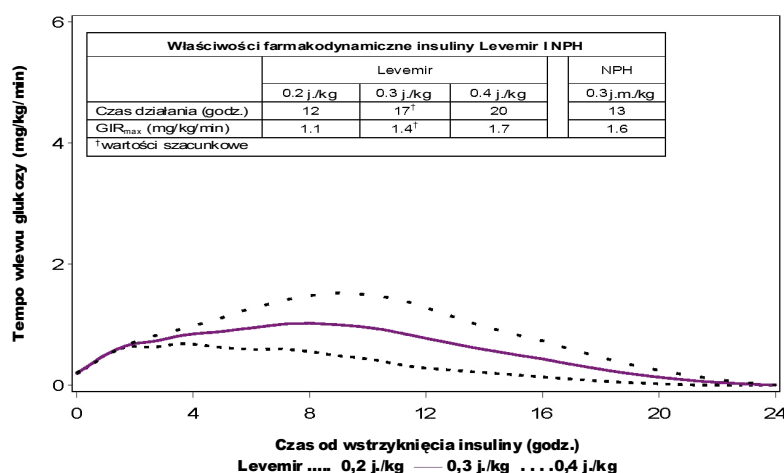
W porównaniu z insuliną NPH (Obojetna Protamina Hagedorna) profil działania produktu Levemir jest statystycznie istotnie mniej zmienny, a zatem bardziej przewidywalny, co potwierdzono porównując wewnątrzsobnicze współczynniki zmienności (CV) całkowitego i maksymalnego efektu farmakodynamicznego (patrz Tabela 1).

Tabela 1. Zmienność wewnątrzgrupowa profili czasu działania produktu Levemir i insuliny NPH

Farmakodynamiczny punkt końcowy	Levemir CV (%)	Insulina NPH CV (%)
AUC _{GIR, 0-24h} *	27	68
GIR _{max} **	23	46

*Pole pod krzywą **Tempo wlewu glukozy, współczynnik $p < 0,001$ dla wszystkich porównań względem produktu Levemir

Wydłużenie czasu działania produktu Levemir jest możliwe dzięki powstaniu silnych połączeń pomiędzy cząsteczkami insuliny detemir w miejscu wstrzyknięcia oraz wiązaniu albumin poprzez łańcuch boczny kwasu tłuszczowego. Dystrybucja insuliny detemir do tkanek docelowych na obwodzie przebiega wolniej w porównaniu do insuliny NPH. Połączenie powyższych mechanizmów wydłużających zapewnia bardziej odtwarzalną absorpcję oraz profil działania insuliny detemir w porównaniu do insuliny NPH.



Rysunek 1: Profile aktywności produktu Levemir u pacjentów z cukrzycą typu 1

Czas działania, który wynosi do 24 godzin w zależności od dawki, umożliwia podawanie raz lub dwa razy na dobę. W przypadku podawania dwa razy na dobę osiągnięcie stanu równowagi dynamicznej nastąpi po 2-3 dawkach. W przypadku dawek 0,2 – 0,4 j./kg produkt Levemir osiąga ponad 50% maksymalnego działania w czasie od 3-4 godzin do maksymalnie 14 godzin po wstrzyknięciu.

Po podaniu podskórnym obserwuje się proporcjonalną zależność pomiędzy dawką a odpowiedzią farmakodynamiczną (efekt maksymalny, czas działania, efekt całkowity).

W długoterminowych badaniach klinicznych wykazano mniejszą zmienność glikemii na czczo w trakcie leczenia produktem Levemir, w porównaniu z leczeniem insuliną NPH.

W badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową w skojarzeniu

z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, wykazano porównywalną kontrolę glikemii (HbA_{1c}) uzyskaną po zastosowaniu produktu Levemir i insuliny NPH i glarginy oraz mniejszy przyrost masy ciała po zastosowaniu produktu Levemir, patrz Tabela 2 poniżej. W badaniu, w którym porównywano Levemir do insuliny glarginy, Levemir mógł być podawany raz lub dwa razy na dobę, podczas gdy insulina glargina podawana była raz na dobę. W badaniu tym 55% pacjentów otrzymujących Levemir ukończyło 52 tygodniowe leczenie stosując Levemir dwa razy na dobę.

Tabela 2. Zmiana masy ciała po leczeniu insuliną

Czas trwania badania	Levemir raz na dobę	Levemir dwa razy na dobę	Insulina NPH	Insulina glargina
20 tygodni	+0,7 kg		+1,6 kg	
26 tygodni		+1,2 kg	+2,8 kg	
52 tygodnie	+2,3 kg	+3,7 kg		+4,0 kg

W badaniach oceniających stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych w skojarzeniu z produktem Levemir, wykazano o 61-65% mniejsze ryzyko wystąpienia łagodnej nocnej hipoglikemii w porównaniu z insuliną NPH.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 nieosiągających założonych celów leczenia podczas stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych przeprowadzono otwarte randomizowane badanie kliniczne. Badanie rozpoczęło się 12 tygodniowym okresem wprowadzającym z zastosowanym leczeniem liraglutydem wraz z metforminą, w którym 61% pacjentów osiągnęło $HbA_{1c} < 7\%$. 39% pacjentów, którzy nie osiągnęli celu, zostało zrandomizowanych do leczenia dodatkowo produktem Levemir podawanym raz na dobę lub kontynuowania leczenia liraglutydem wraz z metforminą przez 52 tygodnie. Dołączenie produktu Levemir pozwoliło na dalsze zmniejszenie wartości HbA_{1c} z 7,6% do 7,1% po 52 tygodniach. Nie wystąpiły ciężkie hipoglikemie. Ciężka hipoglikemia definiowana jest następująco: pacjent nie jest w stanie samodzielnie sobie poradzić, wymaga pomocy i podania glukozy lub glukozy dożylnie. Patrz tabela 3.

Tabela 3. Dane z badania klinicznego – dołączenie produktu Levemir do leczenia liraglutydem wraz z metforminą

	Tygodnie badania	Pacjenci zrandomizowani Levemir + liraglutyd + metformina N = 160	Pacjenci zrandomizowani Liraglutyd + metformina N = 149	Wartość p
Zmiana poziomu HbA_{1c} w stosunku do wartości wyjściowej (%)	0-26 tygodni	-0,51	+0,02	<0,0001
	0-52 tygodni	-0,50	0,01	<0,0001
Odsetek pacjentów osiągających cel - poziom $HbA_{1c} < 7\%$ (%)	0-26 tygodni	43,1	16,8	<0,0001
	0-52 tygodni	51,9	21,5	<0,0001
Zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej (kg)	0-26 tygodni	-0,16	-0,95	0,0283
	0-52 tygodni	-0,05	-1,02	0,0416
Łagodne hipoglikemie (na pacjento-rok)	0-26 tygodni	0,224	0,019	0,0075
	0-52 tygodni	0,228	0,034	0,0011

W badaniach długoterminowych u pacjentów z cukrzycą typu 1 w trakcie intensywnej insulinoterapii (w schemacie basal-bolus) produkt Levemir dawał korzystniejsze wyniki glikemii na czczo w porównaniu z insuliną NPH. Leczenie produktem Levemir umożliwia kontrolę glikemii (HbA_{1c}) porównywalną z insuliną NPH, wiąże się również z mniejszym ryzykiem wystąpienia nocnej hipoglikemii i nie powoduje przyrostu masy ciała.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia insuliną w schemacie basal-bolus obserwowano podobną całkowitą częstość występowania hipoglikemii w trakcie leczenia produktem Levemir i insuliną NPH. Analizy nocnych hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazały znacząco mniejsze ryzyko wystąpienia łagodnej nocnej hipoglikemii (rozumianej jako zachowanie zdolności do samodzielnego leczenia i potwierdzonej stężeniem glukozy mniejszym od 2,8 mmol/l we krwi kapilarnej lub od 3,1 mmol/l w osoczu) w porównaniu z insuliną NPH, natomiast nie wykazały różnic w cukrzycy typu 2.

Zaobserwowano pojawianie się przeciwciał podczas stosowania produktu Levemir. Jednak nie miało to wpływu na kontrolę glikemii.

Ciąża

U ciężarnych pacjentek z cukrzycą typu 1 (n=310) Przeprowadzono otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z zastosowaniem leczenia produktem Levemir w schemacie basal-bolus (n=152) lub insuliną bazową NPH (n=158) w skojarzeniu z produktem NovoRapid (patrz punkt 4.6).

Leczenie produktem Levemir umożliwia porównywalną kontrolę glikemii (HbA_{1c}) z insuliną NPH w 36 tygodniu ciąży oraz porównywalne zmniejszenie średniej wartości HbA_{1c} w okresie ciąży, patrz tabela 4.

Tabela 4. Kontrola glikemii u matek

	Levemir	NPH	Różnica/ Iloraz szans/ Częstość względna 95% CI
Średni poziom HbA_{1c} w 36 tygodniu ciąży (%)	6,27	6,33	Różnica: -0,06 [-0,21; 0,08]
Średnie stężenie glukozy na czczo (ang. FPG - Fasting Plasma Glucose) w 36 tygodniu ciąży (mmol/l)	4,76	5,41	Różnica: -0,65 [-1,19; -0,12]
Odsetek pacjentek osiągających poziom $HbA_{1c} \leq 6\%$ w 24 tygodniu ciąży oraz w 36 tygodniu ciąży (%)	41%	32%	Iloraz szans: 1,36 [0,78; 2,37]
Całkowita liczba ciężkich hipoglikemii w okresie ciąży (na pacjento-rok)	1,1	1,2	Częstość względna: 0,82 [0,39; 1,75]

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo insuliny Levemir było badane przez 12 miesięcy w dwóch randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych u młodzieży i dzieci (łącznie n= 694). W jednym z badań brało udział 82 dzieci w wieku od 2 do 5 lat. Oba badania wykazały, że kontrola glikemii (HbA_{1c}) insuliną Levemir podawaną w schemacie basal-bolus jest porównywalna z leczeniem

insuliną NPH, stosując margines równoważności 0,4%. Ponadto zaobserwowano mniejszy przyrost masy ciała (wynik odchylenia standardowego, waga skorygowana względem płci i wieku) podczas stosowania insuliny Levemir niż insuliny NPH.

Badanie z udziałem dzieci w wieku powyżej 2 lat zostało przedłużone o dodatkowe 12 miesięcy (dane łącznie z 24 miesięcy leczenia), aby oszacować powstawanie przeciwciał w trakcie długotrwałego leczenia insuliną Levemir. Po wzroście stężenia przeciwciał insulinowych w ciągu pierwszego roku, w drugim roku ich stężenie spada do wartości nieznacznie wyższej niż przed rozpoczęciem badania. Rezultaty wskazują, że rozwój przeciwciał nie ma negatywnego wpływu na kontrolę glikemii i dawkę insuliny Levemir.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu występuje między 6 a 8 godziną po podaniu. W przypadku podawania dwa razy na dobę osiągnięcie stanu równowagi dynamicznej w osoczu występuje po 2-3 dawkach. Zmienność wchłaniania produktu Levemir pomiędzy poszczególnymi dawkami u tego samego pacjenta jest mniejsza w porównaniu z innymi insulinami bazowymi. Całkowita biodostępność insuliny detemir po podaniu podskórnym wynosi około 60%.

Dystrybucja

Wartość pozornej objętości dystrybucji dla produktu Levemir (w przybliżeniu 0,1 l/kg) wskazuje, że duża frakcja insuliny detemir krąży we krwi.

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących łączenia białek sugerują, że nie zachodzą istotne klinicznie interakcje pomiędzy insuliną detemir a kwasami tłuszczowymi lub innymi lekami wiążącymi się z białkami.

Biotransformacja

Rozpad insuliny detemir przebiega podobnie do rozpadu ludzkiej insuliny; wszystkie powstające metabolity są nieaktywne.

Eliminacja

Końcowy okres półtrwania po podaniu podskórnym zależy od szybkości wchłaniania z tkanki podskórnej. Końcowy okres półtrwania wynosi, w zależności od dawki, od 5 do 7 godzin.

Liniowość

Obserwuje się proporcjonalną zależność pomiędzy dawką a stężeniami (stężenie maksymalne, stopień absorpcji) po podskórnym podaniu w zakresie dawek terapeutycznych.

Nie zaobserwowano farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcji pomiędzy liraglutylem i produktem Levemir podczas podawania pojedynczej dawki produktu Levemir 0,5 j./kg mc. w skojarzeniu z liraglutylem 1,8 mg w stanie równowagi pacjentom z cukrzycą typu 2.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych produktu Levemir pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku a młodymi.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych produktu

Levemir pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, a zdrowymi. Farmakokinetyka insuliny detemir nie została gruntownie przebadana w tych grupach, dlatego zaleca się dokładne monitorowanie glikemii u tych pacjentów.

Płeć

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych produktu Levemir pomiędzy pacjentami o różnej płci.

Dzieci i młodzież

Badano właściwości farmakokinetyczne produktu Levemir u dzieci (6–12 lat) i młodzieży (13–17 lat). Wyniki porównano z wynikami badań u dorosłych z cukrzycą typu 1. Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Dane dotyczące powinowactwa receptorowego oraz badania właściwości mitogennych *in vitro* nie dostarczają dowodów świadczących o większym potencjale mitogennym w porównaniu z ludzką insuliną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol
Fenol
Metakrezol
Cynku octan
Disodu fosforan dwuwodny
Chlorek sodu
Kwas solny (do dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Substancje dodawane do produktu Levemir mogą spowodować degradację insuliny detemir np. jeśli zawierają związki tiolowe lub siarczyny. Nie należy dodawać produktu Levemir do płynów infuzyjnych.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

30 miesięcy.

Po pierwszym użyciu: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C przez maksymalnie 6 tygodni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C), z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem należy nakładać nasadkę na wstrzykiwacz InnoLet.

Po pierwszym użyciu lub doraźny zapas: nie przechowywać w lodówce. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Produkt Levemir należy chronić przed nadmiernym ogrzaniem i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3 ml roztworu we wkładzie (szkło typu 1) wyposażonym w tłok (bromobutyl) i korek (bromobutyl/poliizopren) w fabrycznie napełnionym, wielodawkowym, jednorazowym wstrzykiwaczu wykonanym z polipropylenu w kartonowym opakowaniu.

Wielkość opakowań: 1, 5 lub 10 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie wolno dzielić się z innymi igłami i produktem Levemir InnoLet. Nie wolno ponownie napełniać wkładu.

Nie wolno stosować produktu Levemir, jeśli roztwór nie jest klarowny i bezbarwny.

Nie wolno stosować produktu Levemir, jeśli był on zamrożony.

Pacjent powinien być poinformowany o konieczności wyrzucenia igły po każdym wstrzyknięciu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 1 czerwca 2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 kwietnia 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levemir 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 100 j. insuliny detemir* (równoważne 14,2 mg). 1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 3 ml odpowiadające 300 j.

*Insulina detemir jest otrzymywana w wyniku rekombinacji DNA z wykorzystaniem drożdży *Saccharomyces cerevisiae*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu. FlexTouch

Przejrzysty, bezbarwny, obojętny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Siła działania analogów insuliny, w tym insuliny detemir wyrażana jest w jednostkach (j.), natomiast siła działania ludzkich insuliny wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.). 1 jednostka (j.) insuliny detemir odpowiada 1 jednostce międzynarodowej (j.m.) ludzkiej insuliny.

Levemir może być stosowany samodzielnie jako insulina bazowa (basal) lub w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (bolus). Może także być stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi albo może być dodany do leczenia liraglutylem.

W skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i po dodaniu do leczenia liraglutylem zalecane jest stosowanie raz na dobę w dawce początkowej 10 j. lub 0,1–0,2 j./kg. Dawka produktu Levemir powinna być dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Na podstawie wyników badań, zalecany jest następujący schemat dostosowywania dawki dla dorosłych pacjentów z cukrzycą:

Średnie SMPG* przed śniadaniem	Zmiana dawki produktu Levemir
> 10,0 mmol/L (180 mg/dl)	+ 8 j
9,1-10,0 mmol/L (163-180 mg/dl)	+ 6 j
8,1-9,0 mmol/L (145-162 mg/dl)	+ 4 j
7,1-8,0 mmol/L (127-144 mg/dl)	+ 2 j
6,1-7,0 mmol/L (109-126 mg/dl)	+ 2 j
W przypadku pojedynczego pomiaru SMPG	
3,1-4,0 mmol/L (56-72 mg/dl)	- 2 j
< 3,1 mmol/L (< 56 mg/dl)	- 4 j

SMPG* – Self Monitored Plasma Glucose – samodzielny pomiar stężenia glukozy w osoczu.

Jeżeli Levemir stosowany jest jako insulina bazowa w schemacie basal–bolus, powinien być podawany raz lub dwa razy na dobę w zależności od zapotrzebowania pacjenta. Dawkę produktu Levemir należy dostosowywać indywidualnie.

Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie równocześnie występujących chorób.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Levemir może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki produktu Levemir do indywidualnych potrzeb.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki produktu Levemir do indywidualnych potrzeb.

Dzieci i młodzież

Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Levemir u młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej w badaniach trwających do 12 miesięcy (patrz punkt 5.1).

Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, u dzieci i młodzieży zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki produktu Levemir do indywidualnych potrzeb.

Nie przeprowadzono badań stosowania produktu Levemir u dzieci poniżej 2 lat.

Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Podczas zmiany z insulinowych produktów leczniczych o pośrednim lub długim czasie działania może być konieczne dostosowanie dawki i czasu podawania (patrz punkt 4.4).

Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, w czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i kilka tygodni po zmianie zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy (patrz punkt 4.4).

Może zaistnieć konieczność dostosowania uzupełniającego leczenia przeciwcukrzycowego (dawki i (lub) czasu podawania z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub stosowanych krótko/szybko działających insulinowych produktów leczniczych).

Sposób podawania

Levemir jest długo działającym analogiem insuliny stosowanym jako insulina bazowa. Levemir jest podawany tylko podskórnie. Produktu Levemir nie wolno podawać dożylnie, gdyż może spowodować ciężką hipoglikemię. Należy także unikać podania domięśniowego. Levemir nie może być stosowany w pompach insulinowych.

Levemir podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę brzucha, w udo, ramię, okolicę mięśnia naramiennego lub okolicę pośladkową. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych

produktów leczniczych, długość działania będzie się różnić w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i poziomu aktywności fizycznej. Wstrzyknięcie może być wykonane o dowolnej porze dnia, ale każdego dnia o tej samej porze. Pacjentom wymagającym dwóch dawek w celu osiągnięcia optymalnej kontroli stężenia glukozy we krwi na dobę, wieczorną dawkę można podawać wieczorem lub przed snem.

Levemir FlexTouch jest fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczem przeznaczonym do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm. Wstrzykiwacz FlexTouch ma możliwość nastawiania dawki w zakresie od 1 do 80 jednostek z dokładnością do 1 jednostki. Pacjent powinien być poinformowany o nieużywaniu sfałszowanych igieł.

Produkt Levemir FlexTouch jest kodowany kolorami i zawiera ulotkę ze szczegółową instrukcją użytkowania, do której należy się stosować.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem przed podróżą pomiędzy różnymi strefami czasowymi, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.

Hiperglikemia

Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni, są to: wzmożone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu. W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.

Hipoglikemia

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny mogą prowadzić do hipoglikemii.

Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę (patrz punkt 4.8 i 4.9).

U pacjentów, u których kontrola glikemii znacznie poprawiła się, np. w wyniku intensywnej insulinoterapii, mogą zmieniać się zwykle dla nich objawy zapowiadające hipoglikemię, o czym powinni zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Współistniejące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe, zwykle zwiększają zapotrzebowania pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub choroby mające wpływ na nadnercza, przysadkę lub tarczycę mogą wymagać zmiany dawek insuliny.

Jeśli pacjent zmienia leczenie z jednego typu insulinowego produktu leczniczego na inny, wcześniejsze objawy zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu do objawów występujących podczas stosowania poprzedniego typu insuliny.

Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiany stężenia, rodzaju (wytwórca), typu (zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i(lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) mogą spowodować potrzebę zmiany

dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na Levemir mogą wymagać zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi insulinowymi produktami leczniczymi. Jeśli dostosowanie dawki jest konieczne, może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych tygodni lub miesięcy.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Tak, jak w przypadku leczenia każdą insuliną, mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia: ból, zaczerwienienie, wysypka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie. Zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru mogą zmniejszyć występowanie tych reakcji lub im zapobiec. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia produktem Levemir.

Hipoalbuminemia

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężką hipoalbuminemią. U tych pacjentów zaleca się dokładne monitorowanie.

Stosowanie insuliny Levemir w skojarzeniu z pioglitazonem

Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem Levemir. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich oznaki i objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Zapotrzebowanie pacjentów na insulinę mogą zmniejszać następujące produkty: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Zapotrzebowanie pacjentów na insulinę mogą zwiększać następujące produkty: doustne środki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, sympatykomimetyki, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Oktreotyd/lanreotyd mogą zmniejszać lub zwiększać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Można rozważyć stosowanie produktu Levemir w okresie ciąży, natomiast potencjalne korzyści muszą przewyższać możliwe zwiększenie wystąpienia ryzyka działań niepożądanych w okresie ciąży.

Zwykle, w okresie ciąży lub jej planowania, u pacjentek z cukrzycą zalecana jest wzmożona kontrola i monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Po porodzie zapotrzebowanie na insulinę gwałtownie wraca do poziomu sprzed okresu ciąży.

U ciężarnych pacjentek z cukrzycą typu 1 (n=310) przeprowadzono otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z zastosowaniem leczenia produktem Levemir w schemacie basal-bolus (n=152) lub insuliną bazową NPH (n=158) w skojarzeniu z produktem NovoRapid. Głównym celem badania była ocena wpływu produktu Levemir na kontrolę stężenia glukozy we krwi u ciężarnych pacjentek z cukrzycą (patrz punkt 5.1).

Ogólny odsetek działań niepożądanych u matek był porównywalny w grupach pacjentek leczonych produktem Levemir i insuliną NPH; jednakże liczbowo większą częstość ciężkich działań niepożądanych zaobserwowano w przypadku zastosowania produktu Levemir niż po zastosowaniu insuliny NPH u matek (61 (40%) w porównaniu do 49 (31%)) i u noworodków (36 (24%) w porównaniu do 32 (20%)). U kobiet, które zaszły w ciążę po przeprowadzonej randomizacji, liczba urodzeń żywych dzieci wyniosła 50 (83%) w grupie stosujących Levemir i 55 (89%) w grupie stosujących insulinę NPH. Częstość wad wrodzonych wyniosła 4 (5%) u dzieci matek przyjmujących Levemir i 11 (7%) u dzieci matek przyjmujących insulinę NPH, w tym wad ciężkich 3 (4%) dla produktu Levemir i 3 (2%) dla insuliny NPH.

Dane po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek otrzymane z liczby 250 dodatkowych przypadków ciężarnych pacjentek leczonych produktem Levemir wykazały brak działań niepożądanych po zastosowaniu insuliny detemir w okresie ciąży oraz, że insulina detemir nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód i (lub) noworodka.

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy insulina detemir przenika do mleka ludzkiego. Nie wykazano żadnego wpływu stosowanej insuliny detemir na metabolizm noworodków i (lub) dzieci karmionych piersią. Insulina detemir jako peptyd trawiona jest do aminokwasów w ludzkim przewodzie pokarmowym.

Podczas karmienia piersią może zaistnieć konieczność dostosowania dawek insuliny oraz diety.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku wystąpienia hipoglikemii może dojść do upośledzenia koncentracji i zwolnienia czasu reakcji. Może to stanowić ryzyko w sytuacjach, kiedy zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn).

Pacjenci powinni być odpowiednio poinstruowani, aby mogli podjąć odpowiednie środki ostrożności na wypadek wystąpienia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdu. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są słabo nasilone albo nie występują lub, u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy dokładnie rozważyć czy możliwe jest prowadzenie pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów stosujących Levemir spowodowane są głównie działaniem farmakologicznym insuliny. Szacuje się, że całkowity odsetek leczonych pacjentów, u których można spodziewać się działań niepożądanych wynosi 12%.

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia, patrz punkt c poniżej.

Z badań klinicznych wynika, że ciężka hipoglikemia, zdefiniowana jako stan wymagający interwencji osób trzecich, zdarza się w przybliżeniu u 6% pacjentów leczonych produktem Levemir.

W trakcie leczenia produktem Levemir często obserwuje się zwiększenie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z ludzką insuliną. Do reakcji tych zalicza się ból, zaczerwienienie, pokrzywkę, stan zapalny, zasinienie, obrzęk oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, najczęściej są łagodne i przemijające, tj. ustępują podczas dalszego leczenia, w ciągu kilku dni lub tygodni.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji i obrzęk, reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

b. Tabelarycznie zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych z badań klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością według MedDRA i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka, wykwity skórne*
	Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia*
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko – neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Niezbyt często – zaburzenia refrakcji
	Niezbyt często – retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często – lipodystrofia*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często – reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często – obrzęk

* patrz punkt c

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka, wykwity skórne

Reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka i wykwity skórne występują niezbyt często, gdy Levemir jest stosowany w schemacie basal-bolus. Jednakże, kiedy jest stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, trzy badania kliniczne wykazały częstość – często (zaobserwowano 2,2% reakcji uczuleniowych i reakcji potencjalnie uczuleniowych).

Reakcje anafilaktyczne

Wystąpienie uogólnionej reakcji nadwrażliwości (włączając uogólnioną wysypkę skórą, swędzenie, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioworuchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie

serca i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, ale może być potencjalnym zagrożeniem życia.

Hipoglikemia

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Może ona wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, pobudzenie nerwowe lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenia koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

Lipodystrofia

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia. Zmiana miejsca każdego wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru wstrzyknięcia może pomóc zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji.

d. Dzieci i młodzież

W oparciu o informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzące z badań klinicznych, częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

e. Inne szczególne grupy pacjentów

W oparciu o informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzące z badań klinicznych, częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

4.9 Przedawkowanie

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do przedawkowania. Jednakże hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (0,5 do 1,0 mg) podanym domięśniowo lub podskórnie przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez osobę wykonującą zawód medyczny. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w ciągu 10 do 15 min po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długo działające. Kod ATC: A10AE05.

Mechanizm działania

Levemir jest rozpuszczalnym, długo działającym analogiem insuliny o wydłużonym czasie działania, stosowanym jako insulina bazowa.

Działanie produktu Levemir polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi, występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby.

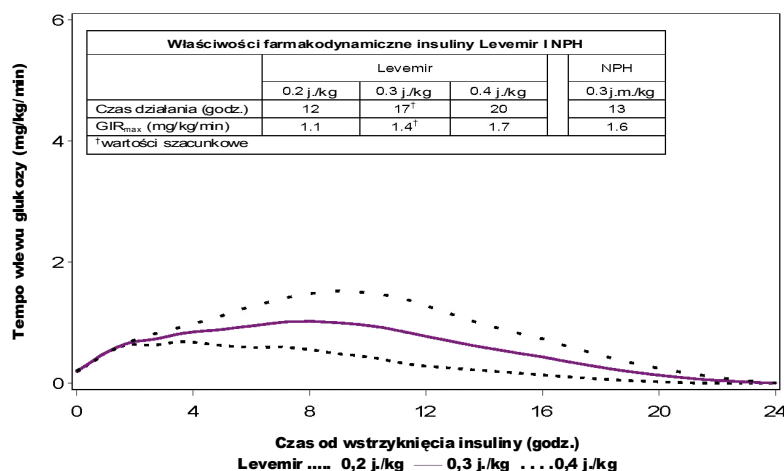
W porównaniu z insuliną NPH (Obojętna Protamina Hagedorna) profil czasu działania produktu Levemir jest statystycznie istotnie mniej zmienny, a zatem bardziej przewidywalny, co potwierdzono porównując wewnątrzsobnicze współczynniki zmienności (CV) całkowitego i maksymalnego efektu farmakodynamicznego (patrz Tabela 1).

Tabela 1. Zmienność wewnątrzgrupowa profili czasu działania produktu Levemir i insuliny NPH

Farmakodynamiczny punkt końcowy	Levemir CV (%)	Insulina NPH CV (%)
AUC _{GIR,0-24h} *	27	68
GIR _{max} **	23	46

*Pole pod krzywą **Tempo wlewu glukozy, współczynnik $p < 0,001$ dla wszystkich porównań względem produktu Levemir

Wydłużenie czasu działania produktu Levemir jest możliwe dzięki powstaniu silnych połączeń pomiędzy cząsteczkami insuliny detemir w miejscu wstrzyknięcia oraz wiązanie albumin poprzez łańcuch boczny kwasu tłuszczowego. Dystrybucja insuliny detemir do tkanek docelowych na obwodzie przebiega wolniej w porównaniu do insuliny NPH. Połączenie powyższych mechanizmów wydłużających zapewnia bardziej odtwarzalną absorpcję oraz profil działania insuliny detemir w porównaniu do insuliny NPH.



Rysunek 1: Profile aktywności produktu Levemir u pacjentów z cukrzycą typu 1

Czas działania, który wynosi do 24 godzin w zależności od dawki, umożliwia podawanie raz lub dwa razy na dobę. W przypadku podawania dwa razy na dobę osiągnięcie stanu równowagi dynamicznej nastąpi po 2-3 dawkach. W przypadku dawek od 0,2 - 0,4 j./kg produkt Levemir osiąga ponad 50% maksymalnego działania w czasie od 3-4 godzin do maksymalnie 14 godzin po wstrzyknięciu.

Po podaniu podskórnym obserwuje się proporcjonalną zależność pomiędzy dawką, a odpowiedzią farmakodynamiczną (efekt maksymalny, czas działania, efekt całkowity).

W długoterminowych badaniach klinicznych wykazano mniejszą zmienność glikemii na czczo w trakcie leczenia produktem Levemir, w porównaniu z leczeniem insuliną NPH.

W badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową w skojarzeniu

z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, wykazano porównywalną kontrolę glikemii (HbA_{1c}) uzyskaną po zastosowaniu produktu Levemir i insuliny NPH i glarginy oraz mniejszy przyrost masy ciała po zastosowaniu produktu Levemir, patrz Tabela 2 poniżej. W badaniu, w którym porównywano Levemir do insuliny glarginy, Levemir mógł być podawany raz lub dwa razy na dobę, podczas gdy insulina glargina podawana była raz na dobę. W badaniu tym 55% pacjentów otrzymujących Levemir ukończyło 52 tygodniowe leczenie stosując Levemir dwa razy na dobę.

Tabela 2. Zmiana masy ciała po leczeniu insuliną

Czas trwania badania	Levemir raz na dobę	Levemir dwa razy na dobę	Insulina NPH	Insulina glargina
20 tygodni	+0,7 kg		+1,6 kg	
26 tygodni		+1,2 kg	+2,8 kg	
52 tygodnie	+2,3 kg	+3,7 kg		+4,0 kg

W badaniach oceniających stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych w skojarzeniu z produktem Levemir, wykazano o 61-65% mniejsze ryzyko wystąpienia łagodnej nocnej hipoglikemii w porównaniu z insuliną NPH.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 nieosiągających założonych celów leczenia podczas stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych przeprowadzono otwarte randomizowane badanie kliniczne. Badanie rozpoczęło się 12 tygodniowym okresem wprowadzającym z zastosowanym leczeniem liraglutydem wraz z metforminą, w którym 61% pacjentów osiągnęło $HbA_{1c} < 7\%$. 39% pacjentów, którzy nie osiągnęli celu, zostało zrandomizowanych do leczenia dodatkowo produktem Levemir podawanym raz na dobę lub kontynuowania leczenia liraglutydem wraz z metforminą przez 52 tygodnie. Dołączenie produktu Levemir pozwoliło na dalsze zmniejszenie wartości HbA_{1c} z 7,6% do 7,1% po 52 tygodniach. Nie wystąpiły ciężkie hipoglikemie. Ciężka hipoglikemia definiowana jest następująco: pacjent nie jest w stanie samodzielnie sobie poradzić, wymaga pomocy i podania glukozy lub glukozy dożylnie. Patrz tabela 3.

Tabela 3. Dane z badania klinicznego – dołączenie produktu Levemir do terapii liraglutydem wraz z metforminą

	Tygodnie badania	Pacjenci zrandomizowani Levemir + liraglutyd + metformina N = 160	Pacjenci zrandomizowani Liraglutyd + metformina N = 149	Wartość p
Zmiana poziomu HbA_{1c} w stosunku do wartości wyjściowej (%)	0-26 tygodni	-0,51	+0,02	<0,0001
	0-52 tygodni	-0,50	0,01	<0,0001
Odsetek pacjentów osiągających cel - poziom $HbA_{1c} < 7\%$ (%)	0-26 tygodni	43,1	16,8	<0,0001
	0-52 tygodni	51,9	21,5	<0,0001
Zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej (kg)	0-26 tygodni	-0,16	-0,95	0,0283
	0-52 tygodni	-0,05	-1,02	0,0416
Łagodne hipoglikemie (na pacjento-rok)	0-26 tygodni	0,224	0,019	0,0075
	0-52 tygodni	0,228	0,034	0,0011

W badaniach długoterminowych u pacjentów z cukrzycą typu 1 w trakcie intensywnej insulinoterapii (w schemacie basal-bolus) produkt Levemir dawał korzystniejsze wyniki glikemii na czczo w porównaniu z insuliną NPH. Leczenie produktem Levemir umożliwia kontrolę glikemii (HbA_{1c}) porównywalną z insuliną NPH, wiąże się również z mniejszym ryzykiem wystąpienia nocnej hipoglikemii i nie powoduje przyrostu masy ciała.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia insuliną w schemacie basal-bolus obserwowano podobną całkowitą częstość występowania hipoglikemii w trakcie leczenia produktem Levemir i insuliną NPH. Analizy nocnych hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazały znacząco mniejsze ryzyko wystąpienia łagodnej nocnej hipoglikemii (rozumianej jako zachowanie zdolności do samodzielnego leczenia i potwierdzonej stężeniem glukozy mniejszym od 2,8 mmol/l we krwi kapilarnej lub od 3,1 mmol/l w osoczu) w porównaniu z insuliną NPH, natomiast nie wykazały różnic w cukrzycy typu 2.

Zaobserwowano pojawianie się przeciwciał podczas stosowania produktu Levemir. Jednak nie miało to wpływu na kontrolę glikemii.

Ciąża

U ciężarnych pacjentek z cukrzycą typu 1 (n=310) przeprowadzono otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z zastosowaniem leczenia produktem Levemir w schemacie basal-bolus (n=152) lub insuliną bazową NPH (n=158) w skojarzeniu z produktem NovoRapid (patrz punkt 4.6).

Leczenie produktem Levemir umożliwia porównywalną kontrolę glikemii (HbA_{1c}) z insuliną NPH w 36 tygodniu ciąży oraz porównywalne zmniejszenie średniej wartości HbA_{1c} w okresie ciąży, patrz tabela 4.

Tabela 4. Kontrola glikemii u matek

	Levemir	NPH	Różnica/ Iloraz szans/ Częstość względna 95% CI
Średni poziom HbA_{1c} w 36 tygodniu ciąży (%)	6,27	6,33	Różnica: -0,06 [-0,21; 0,08]
Średnie stężenie glukozy na czczo (ang. FPG - Fasting Plasma Glucose) w 36 tygodniu ciąży (mmol/l)	4,76	5,41	Różnica: -0,65 [-1,19; -0,12]
Odsetek pacjentek osiągających poziom $HbA_{1c} \leq 6\%$ w 24 tygodniu ciąży oraz w 36 tygodniu ciąży (%)	41%	32%	Iloraz szans: 1,36 [0,78; 2,37]
Całkowita liczba ciężkich hipoglikemii w okresie ciąży (na pacjento-rok)	1,1	1,2	Częstość względna: 0,82 [0,39; 1,75]

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo insuliny Levemir było badane przez 12 miesięcy w dwóch randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych u młodzieży i dzieci (łącznie n= 694). W jednym z badań brało udział 82 dzieci w wieku od 2 do 5 lat. Oba badania wykazały, że kontrola glikemii (HbA_{1c}) insuliną Levemir podawaną w schemacie basal-bolus jest porównywalna z leczeniem

insuliną NPH, stosując margines równoważności 0,4%. Ponadto zaobserwowano mniejszy przyrost masy ciała (wynik odchylenia standardowego, waga skorygowana względem płci i wieku) podczas stosowania insuliny Levemir niż insuliny NPH.

Badanie z udziałem dzieci w wieku powyżej 2 lat zostało przedłużone o dodatkowe 12 miesięcy (dane łącznie z 24 miesięcy leczenia), aby oszacować powstawanie przeciwciał w trakcie długotrwałego leczenia insuliną Levemir. Po wzroście stężenia przeciwciał insulinowych w ciągu pierwszego roku, w drugim roku ich stężenie spada do wartości nieznacznie wyższej niż przed rozpoczęciem badania. Rezultaty wskazują, że rozwój przeciwciał nie ma negatywnego wpływu na kontrolę glikemii i dawkę insuliny Levemir.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu występuje między 6 a 8 godziną po podaniu. W przypadku podawania dwa razy na dobę stan równowagi dynamicznej w osoczu występuje po 2-3 dawkach. Zmienność wchłaniania produktu Levemir pomiędzy poszczególnymi dawkami u tego samego pacjenta jest mniejsza w porównaniu z innymi insulinami bazowymi. Całkowita biodostępność insuliny detemir po podaniu podskórnym wynosi około 60%.

Dystrybucja

Wartość pozornej objętości dystrybucji dla produktu Levemir (w przybliżeniu 0,1 l/kg) wskazuje, że duża frakcja insuliny detemir krąży we krwi.

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących wiązania z białkami sugerują, że nie zachodzą istotne klinicznie interakcje pomiędzy insuliną detemir a kwasami tłuszczowymi lub innymi lekami wiążącymi się z białkami.

Biotransformacja

Rozpad insuliny detemir przebiega podobnie do rozpadu ludzkiej insuliny; wszystkie powstające metabolity są nieaktywne.

Eliminacja

Końcowy okres półtrwania po podaniu podskórnym zależy od szybkości wchłaniania z tkanki podskórnej. Końcowy okres półtrwania wynosi, w zależności od dawki, od 5 do 7 godzin.

Liniowość

Obserwuje się proporcjonalną zależność pomiędzy dawką a stężeniami (stężenie maksymalne, stopień absorpcji) po podskórnym podaniu w zakresie dawek terapeutycznych.

Nie zaobserwowano farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcji pomiędzy liraglutylem i produktem Levemir podczas podawania pojedynczej dawki produktu Levemir 0,5 j./kg mc. w skojarzeniu z liraglutylem 1,8 mg w stanie równowagi pacjentom z cukrzycą typu 2.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych produktu Levemir pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku, a młodymi.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych produktu

Levemir pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, a zdrowymi. Farmakokinetyka produktu Levemir nie została gruntownie przebadana w tych grupach, dlatego zaleca się dokładne monitorowanie glikemii u tych pacjentów.

Płeć

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych produktu Levemir pomiędzy pacjentami o różnej płci.

Dzieci i młodzież

Badano właściwości farmakokinetyczne produktu Levemir u dzieci (6–12 lat) i młodzieży (13–17 lat). Wyniki porównano z wynikami badań u dorosłych z cukrzycą typu 1. Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych.

5.4 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Dane dotyczące powinowactwa receptorowego oraz badania właściwości mitogennych *in-vitro* nie dostarczają dowodów świadczących o większym potencjale mitogennym w porównaniu z ludzką insuliną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol
Fenol
Metakrezol
Cynku octan
Disodu fosforan dwuwodny
Chlorek sodu
Kwas solny (do dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Substancje dodawane do produktu Levemir mogą spowodować degradację insuliny detemir np. jeśli zawierają związki tiolowe lub siarczyny. Nie należy dodawać produktu Levemir do płynów infuzyjnych.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

30 miesięcy.

Po pierwszym użyciu: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C przez maksymalnie 6 tygodni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C), z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem należy nakładać nasadkę na wstrzykiwacz FlexTouch.

Po pierwszym użyciu lub doraźny zapas: nie przechowywać w lodówce. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Levemir należy chronić przed nadmiernym ogrzaniem i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3 ml roztworu we wkładzie (szkło typu 1) wyposażonym w tłok (bromobutyl) i korek (bromobutyl/poliizopren) w fabrycznie napełnionym, wielodawkowym, jednorazowym wstrzykiwaczu wykonanym z polipropylenu w kartonowym opakowaniu.

Wielkość opakowań: 1 (z lub bez igieł), 5 (bez igieł) i opakowanie zbiorcze 2 x 5 (bez igieł) fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie wolno dzielić się z innymi igłami i produktem Levemir FlexTouch. Nie wolno ponownie napełniać wkładu.

Nie wolno stosować produktu Levemir, jeśli roztwór nie jest klarowny i bezbarwny.

Nie wolno stosować produktu Levemir, jeśli był on zamrożony.

Pacjent powinien być poinformowany o konieczności wyrzucenia igły po każdym wstrzyknięciu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 1 czerwca 2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 kwietnia 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI
CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y)
ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

**A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ
WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej(ych) substancji czynnej(ych)

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

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

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Levemir InnoLet i FlexTouch

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

Levemir Penfill i FlexPen

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT
ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZVOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy

- **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania

produktów leczniczych przedstawiony w Module 1.8.1 pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Product for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (WKŁAD. Penfill)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levemir 100 j./ml
roztwór do wstrzykiwań we wkładzie
Insulina detemir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 wkład po 3 ml zawierający 300 j.
1 ml roztworu zawiera 100 j. insuliny detemir (równoważne 14,2 mg),

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

glicerol, fenol, metakrezol, cynku octan, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, kwas solny/sodu wodorotlenek do dostosowania pH i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. Penfill

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Przed użyciem przeczytać ulotkę.
Podanie podskórne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować tylko klarowny i bezbarwny roztwór.
Do stosowania tylko przez jedną osobę.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Po pierwszym użyciu: zużyć w ciągu 6 tygodni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem wkład przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

Po pierwszym użyciu: nie przechowywać w lodówce. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Iglę należy wyrzucić po każdym wstrzyknięciu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/278/001 1 wkład po 3 ml

EU/1/04/278/002 5 wkładów po 3 ml

EU/1/04/278/003 10 wkładów po 3 ml

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Levemir Penfill

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA (WKŁAD. Penfill)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Levemir 100 j./ml
roztwór do wstrzykiwań we wkładzie
Insulina detemir
Podanie sc.

2. SPOSÓB PODANIA

Penfill

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml

6. INNE

Novo Nordisk A/S

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (FABRYCZNIE NAPEŁNIONY WSTRZYKIWACZ. FlexPen)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levemir 100 j./ml
roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu
Insulina detemir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fabrycznie napelniony wstrzykiwacz po 3 ml zawiera 300 j.
1 ml roztworu zawiera 100 j. insuliny detemir (równoważne 14,2 mg),

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

glicerol, fenol, metakrezol, cynku octan, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, kwas solny/sodu wodorotlenek do dostosowania pH i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu. FlexPen

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Opakowanie nie zawiera igieł.
Przed użyciem przeczytać ulotkę.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować tylko klarowny i bezbarwny roztwór.
Do stosowania tylko przez jedną osobę.
Przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Po pierwszym użyciu: zużyć w ciągu 6 tygodni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę.

Po pierwszym użyciu: nie przechowywać w lodówce. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Iglę należy wyrzucić po każdym wstrzyknięciu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/278/004 1 wstrzykiwacz po 3 ml

EU/1/04/278/005 5 wstrzykiwaczy po 3 ml

EU/1/04/278/006 10 wstrzykiwaczy po 3 ml

EU/1/04/278/010 1 wstrzykiwacz po 3 ml i 7 igieł NovoFine

EU/1/04/278/011 1 wstrzykiwacz po 3 ml i 7 igieł NovoTwist

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Levemir FlexPen

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA WSTRZYKIWACZA (FABRYCZNIE NAPEŁNIONY WSTRZYKIWACZ.
FlexPen)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Levemir 100 j./ml
roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu
Insulina detemir
Podanie sc.

2. SPOSÓB PODANIA

FlexPen

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml

6. INNE

Novo Nordisk A/S

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (FABRYCZNIE NAPEŁNIONY WSTRZYKIWACZ.
InnoLet)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levemir 100 j./ml
roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu
Insulina detemir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fabrycznie napelniony wstrzykiwacz po 3 ml zawiera 300 j.
1 ml roztworu zawiera 100 j. insuliny detemir (równoważne 14,2 mg),

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

glicerol, fenol, metakrezol, cynku octan, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, kwas solny/sodu wodorotlenek do dostosowania pH i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu. InnoLet

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Opakowanie nie zawiera igieł.
Przed użyciem przeczytać ulotkę.
Podanie podskórne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować tylko klarowny i bezbarwny roztwór.
Do stosowania tylko przez jedną osobę.
Przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Po pierwszym użyciu: zużyć w ciągu 6 tygodni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę.

Po pierwszym użyciu: nie przechowywać w lodówce. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Iglę należy wyrzucić po każdym wstrzyknięciu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/278/007 1 wstrzykiwacz po 3 ml

EU/1/04/278/008 5 wstrzykiwaczy po 3 ml

EU/1/04/278/009 10 wstrzykiwaczy po 3 ml

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Levemir InnoLet

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA WSTRZYKIWACZA (FABRYCZNIE NAPEŁNIONY WSTRZYKIWACZ.
InnoLet)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Levemir 100 j./ml
roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu
Insulina detemir
Podanie sc.

2. SPOSÓB PODANIA

InnoLet

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml

6. INNE

Novo Nordisk A/S

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (FABRYCZNIE NAPEŁNIONY WSTRZYKIWACZ FlexTouch)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levemir 100 j./ml
roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu
Insulina detemir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fabrycznie napelniony wstrzykiwacz po 3 ml zawiera 300 j.
1 ml roztworu zawiera 100 j. insuliny detemir (równoważne 14,2 mg),

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

glicerol, fenol, metakrezol, cynku octan, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, kwas solny/sodu wodorotlenek do dostosowania pH i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu. FlexTouch (100 j./ml)

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Opakowanie nie zawiera igieł.
Przed użyciem przeczytać ulotkę.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować tylko klarowny i bezbarwny roztwór.
Do stosowania tylko przez jedną osobę.
Przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Po pierwszym użyciu: zużyć w ciągu 6 tygodni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę.

Po pierwszym użyciu: nie przechowywać w lodówce. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Iglę należy wyrzucić po każdym wstrzyknięciu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/278/012 1 wstrzykiwacz po 3 ml

EU/1/04/278/013 5 wstrzykiwaczy po 3 ml

EU/1/04/278/014 5 wstrzykiwaczy po 3 ml. To jest część opakowania zbiorczego i pojedyncze wstrzykiwacze nie są przeznaczone do sprzedaży.

EU/1/04/278/015 1 wstrzykiwacz po 3 ml i 7 igieł NovoFine

EU/1/04/278/016 1 wstrzykiwacz po 3 ml i 7 igieł NovoTwist

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Levemir FlexTouch

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (FlexTouch)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levemir 100 j./ml
roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Insulina detemir
Podanie sc.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz po 3 ml zawiera 300 j.
1 ml roztworu zawiera 100 j. insuliny detemir (równoważne 14,2 mg),

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

glicerol, fenol, metakrezol, cynku octan, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, kwas solny/sodu wodorotlenek do dostosowania pH i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu. FlexTouch (100 j./ml)

10 x 3 ml (2 x 5) Jest to opakowanie zbiorcze i pojedyncze fabrycznie napełnione wstrzykiwacze nie są przeznaczone do sprzedaży.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Opakowanie nie zawiera igieł.
Przed użyciem przeczytać ulotkę.
Podanie podskórne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować tylko klarowny i bezbarwny roztwór.
Do stosowania tylko przez jedną osobę.
Przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Po pierwszym użyciu: zużyć w ciągu 6 tygodni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę.

Po pierwszym użyciu: nie przechowywać w lodówce. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Iglę należy wyrzucić po każdym wstrzyknięciu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/278/014

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Levemir FlexTouch

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA WSTRZYKIWACZA (FABRYCZNIE NAPEŁNIONY WSTRZYKIWACZ.
FlexTouch)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Levemir 100 j./ml
roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu
Insulina detemir
Podanie sc.

2. SPOSÓB PODANIA

FlexTouch

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml

6. INNE

Novo Nordisk A/S

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Levemir 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie Insulina detemir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie nawet, jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceutce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Levemir i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Levemir
3. Jak stosować Levemir
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Levemir
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEVEMIR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Levemir jest długo działającą nowoczesną insuliną (analogiem insuliny). Nowoczesne insuliny są udoskonalonymi wersjami ludzkich insulin.

Levemir jest stosowany w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej. Cukrzyca jest chorobą w wyniku, której organizm nie wytwarza odpowiedniej ilości insuliny wystarczającej do kontrolowania stężenia cukru we krwi. Levemir może być stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub po dodaniu do leczenia liraglutydem (lek Victoza) u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Levemir może także być stosowany z szybko działającymi produktami insulinowymi podawanymi w związku z posiłkiem.

Działanie leku Levemir polega na długim i równomiernym zmniejszeniu stężenia cukru we krwi rozpoczynającym się w ciągu 3-4 godzin po wstrzyknięciu. Levemir, pokrywa zapotrzebowanie na insulinę bazową do 24 godzin.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU LEVEMIR

Kiedy nie stosować leku Levemir

- ▶ Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na insulinę detemir lub którykolwiek z pozostałych składników leku Levemir (patrz punkt 6. Inne informacje).
- ▶ Jeśli istnieje podejrzenie rozpoczynającej się hipoglikemii (małe stężenie cukru we krwi) (patrz punkt 3. Jak stosować Levemir).
- ▶ W pompach insulinowych.
- ▶ Jeśli wkład lub urządzenie zawierające wkład zostało upuszczone, zniszczone lub zgniecione.
- ▶ Jeśli nie był odpowiednio przechowywany lub został zamrożony (patrz punkt 5. Jak przechowywać Levemir).
- ▶ Jeśli insulina nie jest przezroczysta i bezbarwna.

Przed zastosowaniem leku Levemir należy

- ▶ Sprawdzić etykietę, aby upewnić się, że stosowany jest odpowiedni rodzaj insuliny.
- ▶ Zawsze należy sprawdzić wkład, włącznie z gumowym tłokiem (korkiem). Nie należy go używać, jeżeli widoczne są jakiegokolwiek uszkodzenia lub, jeśli widoczna jest przestrzeń pomiędzy gumowym tłokiem a białym paskiem na etykiecie. W takim przypadku należy zwrócić wkład do dostawcy. Dokładniejsze informacje dostępne są w instrukcji stosowania systemu podawania insuliny.
- ▶ Zawsze do każdego wstrzyknięcia używać nowej igły, aby zapobiec zanieczyszczeniu insuliny.
- ▶ Igieł i leku Levemir Penfill nie wolno przekazywać innym.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Levemir

- ▶ W przypadku chorób nerek lub wątroby, nadnerczy, przysadki bądź tarczycy.
- ▶ Jeśli wykonuje się większy wysiłek fizyczny niż zwykle lub, jeśli chce się zmienić dotychczas stosowaną dietę, gdyż może mieć to wpływ na stężenie cukru we krwi.
- ▶ W czasie choroby należy kontynuować przyjmowanie insuliny i skonsultować się z lekarzem.
- ▶ Jeśli planuje się wyjazd za granicę: zmiana strefy czasowej może spowodować inne zapotrzebowanie na insulinę i zmianę godzin wstrzyknięć. Należy skonsultować się z lekarzem, w przypadku planowania takiej podróży.
- ▶ W przypadku małego stężenia albumin należy dokładnie monitorować stężenie cukru we krwi. Należy omówić to z lekarzem.

Stosowanie innych leków

Niektóre leki mają wpływ na metabolizm glukozy w organizmie, przez co mogą one zmieniać zapotrzebowanie na insulinę. Poniżej wymienione są najważniejsze leki mające wpływ na leczenie insuliną. Należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. W szczególności należy poinformować lekarza o stosowaniu leków wymienionych poniżej, które mogą mieć wpływ na stężenie cukru we krwi.

Stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się (hipoglikemia), jeśli stosuje się którykolwiek z wymienionych poniżej leków:

- inne leki stosowane w leczeniu cukrzycy;
- inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO) (stosowane w leczeniu depresji);
- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia);
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) (stosowane w leczeniu niektórych chorób serca lub nadciśnienia);
- salicylany (stosowane przeciwbólowo lub w celu obniżenia gorączki);
- steroidy anaboliczne (takie jak testosteron);
- sulfonamidy (stosowane w leczeniu infekcji).

Stężenie cukru we krwi może zwiększyć się (hiperglikemia), jeśli stosuje się którykolwiek z wymienionych poniżej leków:

- doustne leki antykoncepcyjne;
- tiazydy (stosowane w leczeniu nadciśnienia lub nadmiernego zatrzymania płynów w organizmie);
- glikokortykosteroidy (takie jak kortyzon stosowany w leczeniu stanów zapalnych);
- hormony tarczycy (stosowane w leczeniu schorzeń tarczycy);
- leki sympatykomimetyczne (takie jak epinefryna [adrenalina] lub salbutamol, terbutalina stosowane w leczeniu astmy);
- hormon wzrostu (lek stosowany w celu stymulacji szkieletowego i somatycznego wzrostu i w znaczącym stopniu wpływający na procesy metaboliczne organizmu);
- danazol (lek wpływający na owulację).

Oktreotyd i lanreotyd (stosowane w leczeniu akromegalii, rzadkiego zaburzenia hormonalnego występującego głównie u dorosłych w średnim wieku i spowodowanego nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu przez przysadkę) mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cukru we krwi.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia) mogą osłabić całkowicie lub znieść pierwsze objawy ostrzegawcze hipoglikemii.

Pioglitazon (doustny lek przeciwcukrzycowy stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2).

U niektórych pacjentów z długotrwałą cukrzycą typu 2 i chorobą serca lub wcześniejszym udarem leczonych pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną, rozwijała się niewydolność serca. Należy poinformować lekarza tak szybko, jak to jest możliwe o wystąpieniu objawów niewydolności serca takich jak: niezwyczajna duszność lub szybki przyrost masy ciała lub miejscowe obrzmienie (obrzęk).

Stosowanie leku Levemir z jedzeniem i piciem

- ▶ Jeśli spożywa się alkohol, zapotrzebowanie na insulinę może ulec zmianie, gdyż stężenie cukru we krwi może zmniejszać się lub zwiększać. Zalecane jest dokładne monitorowanie.

Ciąża i karmienie piersią

Należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku.

- ▶ Jeśli jest się w ciąży, planuje się ciążę lub podczas karmienia piersią należy skontaktować się z lekarzem. W ciąży i po porodzie może być konieczna zmiana dawki insuliny. Ścisła kontrola cukrzycy i zapobieganie hipoglikemii jest ważne dla zdrowia dziecka.
- ▶ Jeśli karmi się piersią, należy skontaktować się z lekarzem, gdyż może być konieczne dostosowanie dawki insuliny.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Małe lub duże stężenie cukru we krwi może wpływać na koncentrację i zdolność reagowania, a tym samym zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługi urządzeń. Należy pamiętać, że może to stwarzać zagrożenie dla pacjenta i innych osób. Należy skontaktować się z lekarzem w celu rozważenia możliwości prowadzenia pojazdów mechanicznych, jeśli:

- ▶ często występuje hipoglikemia;
- ▶ są trudności w rozpoznawaniu objawów hipoglikemii.

Ważne informacje na temat niektórych składników leku Levemir

Levemir zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że właściwie nie zawiera sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEVEMIR

Dawka

Dawkę insuliny należy skonsultować z lekarzem i pielęgniarką. Należy upewnić się, że stosowany lek to Levemir Penfill zalecony przez lekarza i pielęgniarkę oraz ściśle stosować się do ich zaleceń. Zmiana typu lub rodzaju insuliny może spowodować konieczność zmiany dawki, co powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Nie należy zmieniać insuliny bez porozumienia z lekarzem.

Stosowanie u dzieci

Levemir może być stosowany u młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej.

Brak jest informacji o stosowaniu leku Levemir u dzieci poniżej 2 lat.

Szczególne grupy pacjentów

W przypadku zmniejszonej czynności nerek bądź wątroby lub w wieku powyżej 65 lat należy mierzyć stężenie cukru we krwi regularnie i omówić z lekarzem zmiany dawki insuliny.

Częstość podawania

Jeżeli Levemir jest stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub po dodaniu do leczenia liraglutylem powinien być podawany raz na dobę. Jeżeli Levemir jest częścią leczenia w schemacie basal-bolus powinien być podawany raz lub dwa razy na dobę w zależności od zapotrzebowania pacjenta. Dawka leku Levemir powinna być dostosowana indywidualnie. Wstrzyknięcie może być wykonane o każdej porze dnia, ale każdego dnia o tej samej porze. U pacjentów wymagających dwukrotnego dawkowania w celu optymalizacji kontroli stężenia cukru we krwi, wieczorna dawka może być podawana wieczorem lub przed snem.

Sposób podawania

Levemir należy wstrzykiwać pod skórę (podskórnie). Nie wolno wstrzykiwać tej insuliny do żyły (dożylnie) ani do mięśnia (domięśniowo). Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru skóry. Może to zmniejszyć ryzyko zgrubień lub zapadania się skóry (patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane). Najkorzystniej jest wstrzykiwać insulinę w przednią część ud, okolice brzucha (na wysokości pasa) lub ramię. Należy regularnie mierzyć stężenie cukru we krwi.

- Wstrzyknąć insulinę pod skórę. Wykonując wstrzyknięcie, należy stosować się do zaleceń lekarza lub pielęgniarki oraz do instrukcji obsługi systemu podawania insuliny.
- Pozostawić igłę pod skórą, przez co najmniej 6 sekund, aby mieć pewność, że cała dawka insuliny została podana.
- Po każdym wstrzyknięciu należy upewnić się, że igła została usunięta. Levemir przechowywać bez założonej igły. W przeciwnym razie, insulina może wyciekać, co może spowodować niedokładne dawkowanie.

Nie napełniać wkładu ponownie.

Wkłady Levemir Penfill są przeznaczone do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami NovoFine lub NovoTwist. Należy mieć pewność, że nie używa się sfałszowanych igieł. Należy skonsultować się z farmaceutą.

Jeśli jest stosowany Levemir Penfill i inna insulina we wkładzie Penfill, należy używać dwóch systemów podawania insuliny, po jednym dla każdego rodzaju insuliny.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Levemir

Jeśli wstrzyknięto insuliny więcej niż trzeba, to stężenie cukru we krwi jest zbyt małe (stan ten nazywamy hipoglikemią). Może to zdarzyć się, gdy:

- posiłek był zbyt mały lub pominięto go;
- wykonano większy niż zwykle wysiłek fizyczny.

Objawy zapowiadające hipoglikemię mogą pojawić się nagle, a zalicza się do nich: zimne poty, chłodną, bladą skórę, ból głowy, kołatanie serca, złe samopoczucie, uczucie silnego głodu, przemijające zaburzenia widzenia, senność, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, pobudzenie nerwowe lub drżenia, niepokój, stan splątania, zaburzenia koncentracji.

Jeżeli objawy wskazują na zbliżający się stan hipoglikemii, należy spożyć przekąskę zawierającą cukier i zmierzyć stężenie cukru we krwi.

Jeśli stężenie cukru we krwi jest zbyt małe, należy spożyć tabletki z glukozą lub przekąskę zawierającą cukier (słodczyce, ciastka lub sok owocowy) i odpocząć.

Zawsze należy mieć przy sobie cukier, słodczyce, ciastka lub sok owocowy.

Jeśli objawy hipoglikemii ustąpią lub, jeśli stężenie cukru we krwi ustabilizuje się, należy

kontynuować leczenie insuliną.

Pacjent powinien powiedzieć odpowiednim osobom o cukrzycy i o wszystkich ewentualnych konsekwencjach choroby, w tym ryzyku utraty przytomności z powodu hipoglikemii.

Należy poinformować odpowiednie osoby, że w przypadku utraty przytomności, nieprzytomnego trzeba ułożyć na boku i szybko wezwać pomoc medyczną. Nie wolno w takim przypadku podawać pacjentowi nic do jedzenia ani do picia, ponieważ mogłoby to być przyczyną zadławienia.

Pacjent może szybciej odzyskać przytomność po wstrzyknięciu glukagonu przez osobę przeszkoloną. Po podaniu glukagonu, od razu po odzyskaniu przytomności, pacjent powinien spożyć cukier lub przekąskę zawierającą cukier. Jeśli pacjent nie odzyskuje przytomności po podaniu glukagonu, powinien być leczony w szpitalu. Po każdorazowym podaniu glukagonu należy zgłosić się do lekarza lub na izbę przyjęć w celu ustalenia przyczyny hipoglikemii, co pomoże zapobiec jej wystąpieniu w przyszłości.

- ▶ Ciężka przedłużająca się hipoglikemia, jeśli nie jest leczona, może spowodować uszkodzenie mózgu (czasowe lub trwałe), a nawet śmierć.
- ▶ W przypadku hipoglikemii z utratą przytomności lub częstych stanów hipoglikemii należy skontaktować się z lekarzem, gdyż może być konieczna zmiana dawki i pory przyjmowania insuliny oraz diety i aktywności fizycznej.

Pominięcie przyjęcia leku Levemir

Jeśli zapomni się przyjąć insulinę stężenie cukru we krwi może być zbyt duże (stan ten nazywamy hiperglikemią). Może się tak zdarzyć, gdy:

- wielokrotnie przyjęto mniejsze dawki insuliny niż wynosi zapotrzebowanie;
- jeśli wystąpi infekcja lub gorączka;
- jeśli spożyto zbyt duży posiłek;
- jeśli wykonano mniejszy niż zwykle wysiłek fizyczny.

Objawy zapowiadające hiperglikemię pojawiają się stopniowo. Zalicza się do nich: częstsze oddawanie moczu, zwiększone pragnienie, utratę apetytu, złe samopoczucie (nudności lub wymioty), uczucie senności i zmęczenia, zaczerwienienie i suchość skóry, suchość w ustach i zapach owoców (acetonu) w wydychanym powietrzu.

Jeśli wystąpił któryś z powyższych objawów należy zmierzyć stężenie cukru we krwi oraz jeżeli to możliwe, sprawdzić obecność ciał ketonowych w moczu i natychmiast szukać pomocy medycznej. Mogą to być objawy bardzo poważnego stanu - cukrzycowej kwasicy ketonowej. Nieleczona cukrzycowa kwasica ketonowa może prowadzić do śpiączki cukrzycowej, a nawet śmierci.

Przerwanie przyjmowania leku Levemir

Może to doprowadzić do ciężkiej hiperglikemii (bardzo duże stężenie cukru we krwi) i kwasicy ketonowej (powstawanie kwasów we krwi, gdyż organizm rozkłada kwasy tłuszczowe zamiast węglowodanów). Nie należy zaprzestać stosowania insuliny bez porozumienia z lekarzem, który wyjaśni, co należy zrobić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Levemir może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą wystąpić z różną częstością, która jest opisana poniżej:

- bardzo często: dotyczy więcej niż 1 na 10 osób;
- często: dotyczy 1 do 10 na 100 osób;
- niezbyt często: dotyczy 1 do 10 na 1000 osób
- rzadko: dotyczy 1 do 10 na 10 000 osób;
- bardzo rzadko: dotyczy mniej niż 1 na 10 000 osób;

- nieznana: częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych.

Bardzo częste działania niepożądane

Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia). Patrz informacje w sekcji Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Levemir w punkcie 3. Jak stosować Levemir.

Częste działania niepożądane

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie). Ustępują one zwykle po kilku tygodniach przyjmowania insuliny. W przypadku utrzymywania się ich dłużej, należy skontaktować się z lekarzem. W przypadku wystąpienia ciężkich lub ciągłych reakcji może zaistnieć konieczność przerwania leczenia lekiem Levemir i rozpoczęcia leczenia inną insuliną.

Reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, patrz poniżej*.

Niezbyt częste działania niepożądane

Objawy alergii (reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe). Może pojawić się pokrzywka oraz rumień.

*Reakcje uczuleniowe i reakcje potencjalnie uczuleniowe występują niezbyt często, gdy Levemir jest stosowany w skojarzeniu z szybko działającą insuliną (basal-bolus). Jednakże, kiedy jest on stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w trzech badaniach klinicznych zaobserwowano częstość – częste.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- ▶ jeśli pojawiły się powyższe objawy nadwrażliwości lub
- ▶ jeśli nagle pojawi się złe samopoczucie: poty, mdłości (wymioty), trudności w oddychaniu, szybkie bicie serca, zawroty głowy.

Zaburzenia widzenia. Zaburzenia widzenia mogą pojawić się na początku leczenia insuliną. Objawy te są zwykle przemijające.

Zmiany w miejscu wstrzyknięcia (lipodystrofia). W miejscu wstrzyknięcia tkanka tłuszczowa pod skórą może się kurczyć (lipoatrofia) lub zagęścić (lipohipertrofia). Zmiany miejsc wstrzyknięć za każdym razem mogą pomóc zmniejszyć ryzyko takich zmian skórnych.

W przypadku zauważenia zapadania się skóry lub zgrubienia w miejscu wstrzyknięcia, należy powiadomić o tym lekarza lub pielęgniarkę, ponieważ reakcja ta może nasilić się lub prowadzić do zmiany wchłaniania insuliny z tego miejsca.

Obrzęki w okolicy stawów. Po rozpoczęciu przyjmowania insuliny zatrzymanie wody w organizmie może spowodować pojawienie się obrzęków wokół kostek i innych stawów. Zwykle objawy te wkrótce ustępują.

Rzadkie działania niepożądane

Zaburzenia czucia (neuropatia obwodowa). Jeśli stężenie cukru we krwi szybko się unormuje, mogą wystąpić zaburzenia czucia (drętwienie, osłabienie lub ból) w nogach i rękach. Objawy te wkrótce ustępują.

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Ciężka reakcja uczuleniowa na Levemir lub którykolwiek z jego składników (jest to tzw. uogólniona reakcja uczuleniowa). Patrz także punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Levemir.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEVEMIR

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Levemir po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wkładu i opakowaniu kartonowym, po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Levemir Penfill, który nie jest używany, powinien być przechowywany w lodówce w temperaturze 2°C - 8°C, z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać.

Levemir Penfill, który jest używany lub noszony jako zapas, nie powinien być przechowywany w lodówce. Można go nosić przy sobie i przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) do 6 tygodni.

W celu ochrony przed światłem zawsze przechowywać wkład, który nie jest używany w opakowaniu zewnętrznym.

Levemir musi być chroniony przed nadmiernym ogrzaniem i światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Levemir

- Substancją czynną jest insulina detemir. Każdy ml zawiera 100 j. insuliny detemir. Każdy wkład zawiera 300 j. insuliny detemir w 3 ml roztworu do wstrzykiwań. 1 jednostka (j.) insuliny detemir odpowiada 1 jednostce międzynarodowej (j.m.) ludzkiej insuliny.
- Pozostałe składniki to: glicerol, fenol, metakrezol, cynku octan, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, kwas solny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda Levemir i co zawiera opakowanie

Levemir jest przejrzystym, bezbarwnym, wodnym roztworem.

Wielkości opakowań to 1, 5 i 10 wkładów po 3 ml. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Wytwórca może być zidentyfikowany poprzez numer serii wydrukowany na kartonie i na etykiecie:

- w przypadku, gdy drugim i trzecim znakiem jest S6, P5, K7 lub ZF, wytwórcą jest Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dania
- w przypadku, gdy drugim i trzecim znakiem jest H7 lub T6, wytwórcą jest Novo Nordisk Production SAS, 45 Avenue d'Orléans, F-28002 Chartres, Francja

Ulotkę ostatnio zatwierdzono w:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

ULOTKA DLA PACJENTA: INSTRUKCJA DLA UŻYTKOWNIKA

Levemir 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu Insulina detemir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie nawet, jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceutce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Levemir i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Levemir
3. Jak stosować Levemir
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Levemir
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEVEMIR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Levemir jest długo działającą nowoczesną insuliną (analogiem insuliny). Nowoczesne insuliny są udoskonalonymi wersjami ludzkich insulin.

Levemir jest stosowany w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej. Cukrzyca jest chorobą w wyniku, której organizm nie wytwarza odpowiedniej ilości insuliny wystarczającej do kontrolowania stężenia cukru we krwi. Levemir może być stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub po dodaniu do leczenia liraglutylem (lek Victoza) u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Levemir może także być stosowany z szybko działającymi produktami insulinowymi podawanymi w związku z posiłkiem.

Działanie leku Levemir polega na długim i równomiernym zmniejszeniu stężenia cukru we krwi rozpoczynającym się w ciągu 3-4 godzin po wstrzyknięciu. Levemir pokrywa zapotrzebowanie na insulinę bazową do 24 godzin.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU LEVEMIR

Kiedy nie stosować leku Levemir

- ▶ Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na insulinę detemir lub którykolwiek z pozostałych składników leku (patrz punkt 6. Inne informacje).
- ▶ Jeśli istnieje podejrzenie zbliżającej się hipoglikemii (małe stężenie cukru we krwi) (patrz punkt 3. Jak stosować Levemir).
- ▶ W pompach insulinowych.
- ▶ Jeśli FlexPen został upuszczony, zniszczony lub zgnieciony.
- ▶ Jeśli nie był odpowiednio przechowywany lub został zamrożony (patrz punkt 5. Jak przechowywać Levemir).
- ▶ Jeśli insulina nie jest przezroczysta i bezbarwna.

Przed zastosowaniem leku Levemir należy

- ▶ Sprawdzić etykietę, aby upewnić się, że stosowany jest odpowiedni rodzaj insuliny.
- ▶ Zawsze do każdego wstrzyknięcia używać nowej igły, aby zapobiec zanieczyszczeniu insuliny.
- ▶ Igieł i leku Levemir FlexPen nie wolno przekazywać innym.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Levemir

- ▶ W przypadku chorób nerek lub wątroby, nadnerczy, przysadki bądź tarczycy.
- ▶ Jeśli wykonuje się większy wysiłek fizyczny niż zwykle lub chce się zmienić dotychczas stosowaną dietę, gdyż może mieć to wpływ na stężenie cukru we krwi.
- ▶ W czasie choroby należy kontynuować przyjmowanie insuliny i skonsultować się z lekarzem.
- ▶ Jeśli planuje się wyjazd za granicę: zmiana strefy czasowej może spowodować inne zapotrzebowanie na insulinę i zmianę godzin wstrzyknięć. Należy skonsultować się z lekarzem w przypadku planowania takiej podróży.
- ▶ W przypadku małego stężenia albumin należy dokładnie monitorować stężenie cukru we krwi. Należy omówić to z lekarzem.

Stosowanie innych leków

Niektóre leki mają wpływ na metabolizm glukozy w organizmie, przez co mogą one zmieniać zapotrzebowanie na insulinę. Poniżej wymienione są najważniejsze leki mające wpływ na leczenie insuliną. Należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. W szczególności należy poinformować lekarza o stosowaniu leków wymienionych poniżej, które mogą mieć wpływ na stężenie cukru we krwi.

Stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się (hipoglikemia), jeśli stosuje się którykolwiek z wymienionych poniżej leków:

- inne leki stosowane w leczeniu cukrzycy;
- inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) (stosowane w leczeniu depresji);
- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia);
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) (stosowane w leczeniu niektórych chorób serca lub nadciśnienia);
- salicylany (stosowane przeciwbólowo lub w celu obniżenia gorączki);
- steroidy anaboliczne (takie jak testosteron);
- sulfonamidy (stosowane w leczeniu infekcji).

Stężenie cukru we krwi może zwiększyć się (hiperglikemia), jeśli stosuje się którykolwiek z wymienionych poniżej leków:

- doustne leki antykoncepcyjne;
- tiazidy (stosowane w leczeniu nadciśnienia lub nadmiernego zatrzymania płynów w organizmie);
- glikokortykosteroidy (takie jak kortyzon stosowany w leczeniu stanów zapalnych)
- hormony tarczycy (stosowane w leczeniu schorzeń tarczycy);
- leki sympatykomimetyczne (takie jak epinefryna [adrenalina] lub salbutamol, terbutalina stosowane w leczeniu astmy);
- hormon wzrostu (lek stosowany w celu stymulacji szkieletowego i somatycznego wzrostu i w znaczącym stopniu wpływający na procesy metaboliczne organizmu);
- danazol (lek wpływający na owulację).

Oktreotyd i lanreotyd (stosowane w leczeniu akromegalii, rzadkiego zaburzenia hormonalnego występującego głównie u dorosłych w średnim wieku i spowodowanego nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu przez przysadkę) mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cukru we krwi.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia) mogą osłabić całkowicie lub znieść pierwsze objawy ostrzegawcze hipoglikemii.

Pioglitazon (doustny lek przeciwcukrzycowy stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2).

U niektórych pacjentów z długotrwałą cukrzycą typu 2 i chorobą serca lub wcześniejszym udarem leczonych pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną, rozwijała się niewydolność serca. Należy poinformować lekarza tak szybko, jak to jest możliwe o wystąpieniu objawów niewydolności serca takich jak: niezwyczajna duszność lub szybki przyrost masy ciała lub miejscowe obrzmienie (obrzęk).

Stosowanie leku Levemir z jedzeniem i piciem

- ▶ Jeśli spożywa się alkohol, zapotrzebowanie na insulinę może ulec zmianie, gdyż stężenie cukru we krwi może zmniejszać się lub zwiększać. Zalecane jest dokładne monitorowanie.

Ciąża i karmienie piersią

Należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku.

- ▶ Jeśli jest się w ciąży, planuje się ciążę lub podczas karmienia piersią należy skontaktować się z lekarzem. W ciąży i po porodzie może zaistnieć potrzeba zmiany dawki insuliny. Ścisła kontrola cukrzycy i zapobieganie hipoglikemii jest ważne dla zdrowia dziecka.
- ▶ Jeśli karmi się piersią, należy skontaktować się z lekarzem, gdyż może być konieczne dostosowanie dawki insuliny.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Małe lub duże stężenie cukru we krwi może wpływać na koncentrację i zdolność reagowania, a tym samym zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługi urządzeń. Należy pamiętać, iż może to stwarzać zagrożenie dla pacjenta i innych osób. Należy skontaktować się z lekarzem w celu rozważenia możliwości prowadzenia pojazdów mechanicznych, jeśli:

- ▶ często występuje hipoglikemia;
- ▶ są trudności w rozpoznawaniu objawów hipoglikemii.

Ważne informacje na temat niektórych składników leku Levemir

Levemir zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że właściwie nie zawiera sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEVEMIR

Dawka

Dawkę insuliny należy skonsultować z lekarzem i pielęgniarką. Należy upewnić się, że stosowany lek to kodowany kolorem Levemir FlexPen zalecony przez lekarza i pielęgniarkę oraz ściśle stosować się do ich zaleceń.

Zmiana typu lub rodzaju insuliny może spowodować konieczność zmiany dawki, co powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Nie należy zmieniać insuliny bez porozumienia z lekarzem.

Stosowanie u dzieci

Levemir może być stosowany u młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej.

Brak jest informacji o stosowaniu leku Levemir u dzieci poniżej 2 lat.

Szczególne grupy pacjentów

W przypadku zmniejszonej czynności nerek lub wątroby lub w wieku powyżej 65 lat należy mierzyć stężenie cukru we krwi regularniej i omówić z lekarzem zmiany dawki insuliny.

Częstość podawania

Jeżeli Levemir jest stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub po dodaniu do leczenia liraglutylem powinien być podawany raz na dobę. Jeżeli Levemir jest częścią leczenia w schemacie basal-bolus powinien być podawany raz lub dwa razy na dobę w zależności od zapotrzebowania pacjenta. Dawka leku Levemir powinna być dostosowana indywidualnie.

Wstrzyknięcie może być wykonane o każdej porze dnia, ale każdego dnia o tej samej porze.

U pacjentów wymagających dwukrotnego dawkowania w celu optymalizacji kontroli stężenia cukru we krwi, wieczorna dawka może być podawana wieczorem lub przed snem.

Sposób podawania

Levemir należy wstrzykiwać pod skórę (podskórnie). Nie wolno wstrzykiwać tej insuliny do żyły (dożylnie) ani do mięśnia (domięśniowo). Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru skóry. Może to zmniejszyć ryzyko zgrubień lub zapadania się skóry (patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane). Najkorzystniej jest wstrzykiwać insulinę w przednią część ud, okolicę brzucha (na wysokości pasa), lub ramię. Należy regularnie mierzyć stężenie cukru we krwi.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Levemir

Jeśli wstrzyknięto insuliny więcej niż trzeba, to stężenie cukru we krwi jest zbyt małe (stan ten nazywamy hipoglikemią). Może to zdarzyć się, gdy:

- posiłek był zbyt mały lub pominięty;
- wykonano większy niż zwykle wysiłek fizyczny.

Objawy zapowiadające hipoglikemię mogą pojawić się nagle, a zalicza się do nich: zimne poty, chłodną błądą skórę, ból głowy, kołatanie serca, złe samopoczucie, uczucie silnego głodu, przemijające zaburzenia widzenia, senność, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, pobudzenie nerwowe lub drżenia, niepokój, stan splątania, zaburzenie koncentracji.

Jeżeli objawy wskazują na zbliżający się stan hipoglikemii, należy spożyć przekąskę zawierającą cukier i zmierzyć stężenie cukru we krwi.

Jeśli stężenie cukru we krwi jest zbyt małe, należy spożyć tabletki z glukozą lub przekąskę zawierającą cukier (słodczyce, ciastka lub sok owocowy) i odpocząć.

Zawsze należy mieć przy sobie cukier, słodczyce, ciastka lub sok owocowy.

Jeśli objawy hipoglikemii ustąpią lub, jeśli stężenie cukru we krwi ustabilizuje się, należy kontynuować leczenie insuliną.

Pacjent powinien powiedzieć odpowiednim osobom o cukrzycy i o wszystkich ewentualnych konsekwencjach choroby, w tym ryzyku utraty przytomności z powodu hipoglikemii.

Należy poinformować odpowiednie osoby, że w przypadku utraty przytomności, nieprzytomnego trzeba ułożyć na boku i szybko wezwać pomoc medyczną. Nie wolno w takim przypadku podawać pacjentowi nic do jedzenia ani do picia, ponieważ mogłoby to być przyczyną zadławienia.

Pacjent może szybciej odzyskać przytomność po wstrzyknięciu glukagonu przez osobę przeszkoloną. Po podaniu glukagonu, od razu po odzyskaniu przytomności, pacjent powinien spożyć cukier lub przekąskę zawierającą cukier. Jeśli pacjent nie odzyskuje przytomności po podaniu glukagonu, powinien być leczony w szpitalu. Po każdorazowym podaniu glukagonu należy zgłosić się do lekarza lub na izbę przyjęć w celu ustalenia przyczyny hipoglikemii, co pomoże zapobiec jej wystąpieniu w przyszłości.

- ▶ Ciężka przedłużająca się hipoglikemia, jeśli nie jest leczona, może spowodować uszkodzenie mózgu (czasowe lub trwałe), a nawet śmierć.
- ▶ W przypadku hipoglikemii z utratą przytomności lub częstych stanów hipoglikemii należy skontaktować się z lekarzem, gdyż może być konieczna zmiana dawki i pory przyjmowania insuliny oraz diety i aktywności fizycznej.

Pominięcie przyjęcia leku Levemir

Jeśli zapomni się przyjąć insulinę stężenie cukru we krwi może być zbyt duże (stan ten nazywamy hiperglikemią). Może się tak zdarzyć, gdy:

- wielokrotnie przyjęto mniejsze dawki insuliny niż wynosi zapotrzebowanie;
- jeśli wystąpi infekcja lub gorączka;
- jeśli spożyto zbyt duży posiłek;
- jeśli wykonano mniejszy niż zwykle wysiłek fizyczny.

Objawy zapowiadające hiperglikemię pojawiają się stopniowo. Zalicza się do nich: częstsze oddawanie moczu, zwiększone pragnienie, utratę apetytu, złe samopoczucie (nudności lub wymioty), uczucie senności i zmęczenia, zaczerwienienie i suchość skóry, suchość w ustach i zapach owoców (acetonu) w wydychanym powietrzu.

Jeśli wystąpił któryś z powyższych objawów należy zmierzyć stężenie cukru we krwi oraz, jeżeli to możliwe, sprawdzić obecność ciał ketonowych w moczu i natychmiast szukać pomocy medycznej. Mogą to być objawy bardzo poważnego stanu - cukrzycowej kwasicy ketonowej. Nieleczona cukrzycowa kwasica ketonowa może prowadzić do śpiączki cukrzycowej, a nawet śmierci.

Przerwanie przyjmowania leku Levemir

Może to doprowadzić do ciężkiej hiperglikemii (bardzo duże stężenie cukru we krwi) i kwasicy ketonowej (powstawanie kwasów we krwi, gdyż organizm rozkłada kwasy tłuszczowe zamiast węglowodanów). Nie należy zaprzestać stosowania insuliny bez porozumienia z lekarzem, który wyjaśni, co należy zrobić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jak stosować wstrzykiwacz Levemir FlexPen

Levemir FlexPen jest fabrycznie napełnionym, jednorazowym wstrzykiwaczem zawierającym insulinę detemir.

Przed użyciem wstrzykiwacza Levemir FlexPen należy uważnie zapoznać się z treścią poniższej instrukcji. Należy stosować wstrzykiwacz w sposób opisany w instrukcji obsługi.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Levemir może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą wystąpić z różną częstością, która jest opisana poniżej:

- bardzo często: dotyczy więcej niż 1 na 10 osób;
- często: dotyczy 1 do 10 na 100 osób;
- niezbyt często: dotyczy 1 do 10 na 1000 osób;
- rzadko: dotyczy 1 do 10 na 10 000 osób;
- bardzo rzadko: dotyczy mniej niż 1 na 10 000 osób;
- nieznana: częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych.

Bardzo częste działania niepożądane

Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia). Patrz informacje w sekcji Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Levemir w punkcie 3. Jak stosować Levemir.

Częste działania niepożądane

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie). Ustępują one zwykle po kilku tygodniach przyjmowania insuliny. W przypadku

utrzymywania się ich dłużej, należy skontaktować się z lekarzem. W przypadku wystąpienia ciężkich lub ciągłych reakcji może zaistnieć konieczność przerwania leczenia lekiem Levemir i rozpoczęcia leczenia inną insuliną.

Reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, patrz poniżej*

Niezbyt częste działania niepożądane

Objawy alergii (reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe). Może pojawić się pokrzywka oraz rumień.

*Reakcje uczuleniowe i reakcje potencjalnie uczuleniowe występują niezbyt często, gdy Levemir jest stosowany w skojarzeniu z szybko działającą insuliną (basal-bolus). Jednakże, kiedy jest on stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w trzech badaniach klinicznych zaobserwowano częstość – częste.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- ▶ jeśli pojawiły się powyższe objawy nadwrażliwości lub
- ▶ jeśli nagle pojawi się złe samopoczucie: poty, mdłości (wymioty), trudności w oddychaniu, szybkie bicie serca, zawroty głowy.

Zaburzenia widzenia. Zaburzenia widzenia mogą pojawić się na początku leczenia insuliną. Objawy te są zwykle przemijające.

Zmiany w miejscu wstrzyknięcia (lipodystrofia). W miejscu wstrzyknięcia tkanka tłuszczowa pod skórą może się kurczyć (lipoatrofia) lub zagęścić (lipohipertrofia). Zmiany miejsc wstrzyknięć za każdym razem mogą pomóc zmniejszyć ryzyko takich zmian skórnych.

W przypadku zauważenia zapadania się skóry lub zgrubienia w miejscu wstrzyknięcia, należy powiadomić o tym lekarza lub pielęgniarkę, ponieważ reakcja ta może nasilić się lub prowadzić do zmiany wchłaniania insuliny z tego miejsca.

Obrzęki w okolicy stawów. Po rozpoczęciu przyjmowania insuliny zatrzymanie wody w organizmie może spowodować pojawienie się obrzęków wokół kostek i innych stawów. Zwykle objawy te wkrótce ustępują.

Rzadkie działania niepożądane

Zaburzenia czucia (neuropatia obwodowa). Jeśli stężenie cukru we krwi szybko się unormuje, mogą wystąpić zaburzenia czucia (drętwienie, osłabienie lub ból) w nogach i rękach. Objawy te wkrótce ustępują.

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Ciężka reakcja uczuleniowa na Levemir lub którykolwiek z jego składników (jest to tzw. uogólniona reakcja uczuleniowa). Patrz także punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Levemir.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEVEMIR

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Levemir po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wstrzykiwacza FlexPen i opakowaniu kartonowym, po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Levemir FlexPen, który nie jest używany, powinien być przechowywany w lodówce w temperaturze 2°C - 8°C z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać.

Levemir FlexPen, który jest używany lub noszony jako zapas, nie powinien być przechowywany

w lodówce. Można go nosić przy sobie i przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) do 6 tygodni.

W celu ochrony przed światłem zawsze należy nakładać nasadkę na wstrzykiwacz FlexPen, gdy nie jest on używany.

Levemir musi być chroniony przed nadmiernym ogrzaniem i światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Levemir

- Substancją czynną jest insulina detemir. Każdy ml zawiera 100 j. insuliny detemir. Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 300 j. insuliny detemir w 3 ml roztworu do wstrzykiwań. 1 jednostka (j.) insuliny detemir odpowiada 1 jednostce międzynarodowej (j.m.) ludzkiej insuliny.
- Pozostałe składniki to: glicerol, fenol, metakrezol, cynku octan, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, kwas solny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda Levemir i co zawiera opakowanie

Levemir jest przejrzystym, bezbarwnym, wodnym roztworem.

Wielkości opakowań to 1 (z lub bez igieł), 5 (bez igieł) i 10 (bez igieł) fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Wytwórca może być zidentyfikowany poprzez numer serii wydrukowany na kartonie i na etykiecie:

- w przypadku, gdy drugim i trzecim znakiem jest S6, P5, R7 lub ZF, wytwórcą jest Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dania
- w przypadku, gdy drugim i trzecim znakiem jest H7 lub T6, wytwórcą jest Novo Nordisk Production SAS, 45 Avenue d'Orléans, F-28002 Chartres, Francja

Teraz należy zapoznać się z instrukcją obsługi wstrzykiwacza FlexPen zamieszczoną na odwrocie strony.

Ulotkę ostatnio zatwierdzono w:

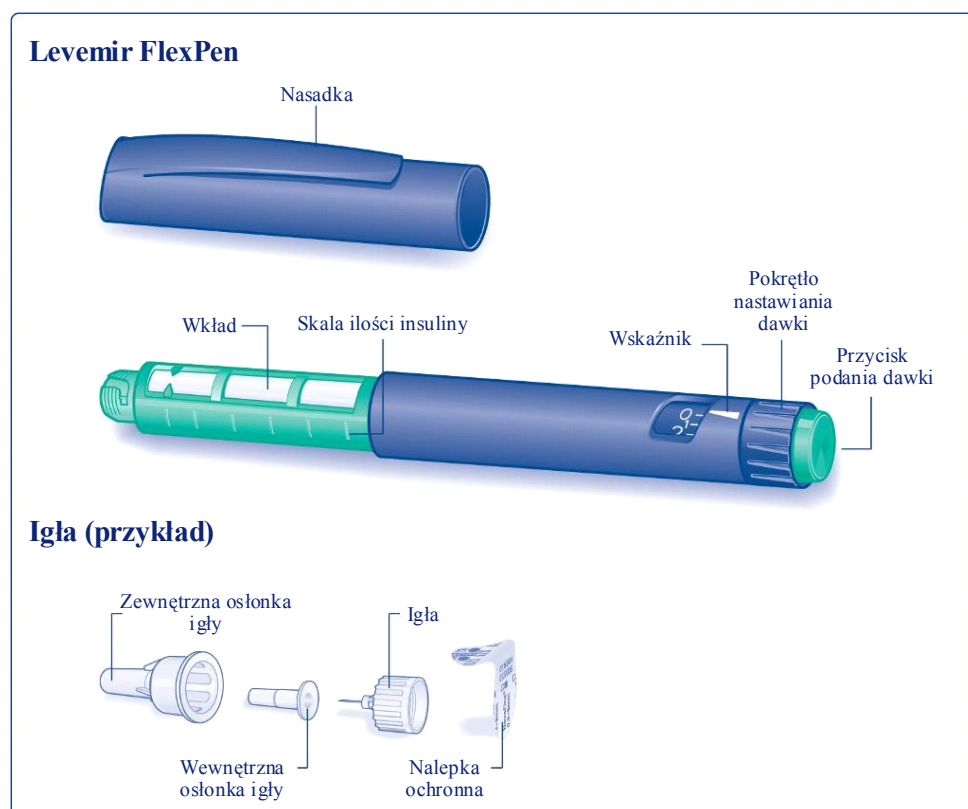
Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

LEVEMIR roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu. FlexPen. INSTRUKCJA OBSŁUGI

Przed użyciem wstrzykiwacza Levemir FlexPen należy uważnie zapoznać się z treścią poniższej instrukcji.

FlexPen jest wyjątkowym wstrzykiwaczem insuliny z możliwością nastawiania dawki. Dawkę można nastawić w zakresie od 1 do 60 jednostek z dokładnością do 1 jednostki. FlexPen jest przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm. Należy mieć pewność, że nie używa się sfałszowanych igieł. Należy skonsultować się z farmaceutą. Zawsze należy mieć przy sobie zapasowy wstrzykiwacz z insuliną, na wypadek zgubienia lub uszkodzenia wstrzykiwacza FlexPen.

Kolor wstrzykiwacza FlexPen może być inny niż na rysunku.



Konserwacja

Budowa wstrzykiwacza FlexPen zapewnia jego dokładne i bezpieczne działanie. Należy obchodzić się z nim ostrożnie. Upuszczenie lub zgniecenie wstrzykiwacza może spowodować jego uszkodzenie i wyciek insuliny.

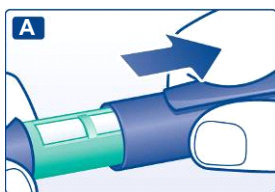
Zewnętrzną powierzchnię wstrzykiwacza FlexPen można czyścić środkiem do dezynfekcji. Nie należy moczyć, myć ani smarować wstrzykiwacza, ponieważ może to spowodować uszkodzenie mechanizmu.

Nie napieniać wstrzykiwacza FlexPen ponownie.

Przygotowanie wstrzykiwacza Levemir FlexPen

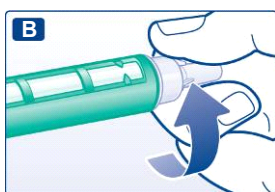
Należy sprawdzić etykietę, aby mieć pewność, że FlexPen zawiera właściwy rodzaj insuliny.

A
Zdjąć nasadkę.

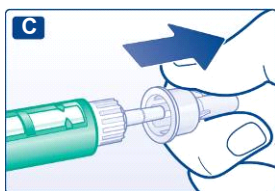


B
Zdjąć nalepkę ochronną z nowej jednorazowej igły.

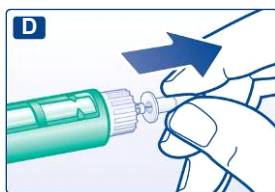
Mocno i starannie przykręcić igłę do wstrzykiwacza FlexPen.



C
Zdjąć dużą zewnętrzną osłonkę igły i zachować na później.



D
Zdjąć wewnętrzną osłonkę igły i wyrzucić ją.



- Zawsze do każdego wstrzyknięcia należy użyć nowej igły, aby zapobiec zanieczyszczeniu insuliny.
- Należy uważać, aby podczas wstrzykiwania nie zniszczyć lub nie uszkodzić igły.
- W celu zmniejszenia ryzyka pozostania igły w wewnętrznej osłonce, nigdy nie należy ponownie nakładać wewnętrznej osłonki igły.

Sprawdzanie przepływu insuliny

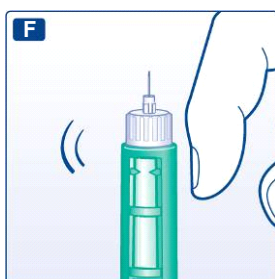
Przed każdym wstrzyknięciem niewielka ilość powietrza może zebrać się we wkładzie podczas zwykłego użytkowania. Aby uniknąć wstrzyknięcia pęcherzyków powietrza i mieć pewność wyboru właściwej dawki, należy:

E
Przekręcić pokrętko nastawiania dawki tak, aby nastawić 2 jednostki.



F

Trzymając FlexPen igłą skierowaną do góry, popukać delikatnie we wkład palcem kilka razy, aby pęcherzyki powietrza zebrały się w górnej części wkładu.



G

Trzymając wstrzykiwacz wciąż igłą skierowaną do góry, nacisnąć przycisk podania dawki do oporu. Przycisk podania dawki powróci do pozycji 0.

Na końcu igły musi pojawić się kropla insuliny. Jeśli nie, należy zmienić igłę i powtórzyć czynność maksymalnie 6 razy.

Jeżeli kropla insuliny nadal nie pojawia się na końcu igły oznacza to, że wstrzykiwacz jest wadliwy i nie wolno go używać.



Nastawianie dawki

Należy sprawdzić, czy pokrętło nastawiania dawki znajduje się w pozycji 0.

H

Przekręcić pokrętło nastawiania dawki i nastawić liczbę jednostek, którą należy wstrzyknąć.

Dawkę można zmienić; zwiększyć lub zmniejszyć przez obrót pokrętłem nastawiania dawki w obie strony aż linia właściwej dawki zrówna się ze wskaźnikiem. W czasie cofania pokrętła nastawiania

dawki należy uważać, aby nie wcisnąć przycisku podania dawki, gdyż może to spowodować wyciek insuliny.

Nie można nastawić większej dawki niż liczba jednostek pozostałych we wkładzie.



- Nie należy używać skali ilości insuliny pozostałej we wkładzie do pomiaru dawki insuliny.

Wykonanie wstrzyknięcia

Wbić igłę pod skórę. Wykonując wstrzyknięcie należy stosować się do zaleceń lekarza lub pielęgniarki.

I

Wstrzyknąć dawkę insuliny naciskając przycisk podania dawki do oporu, do momentu, gdy wskaźnik pokaże wartość poniżej 0. Należy uważać, żeby tylko w czasie wykonywania wstrzyknięcia wciskać przycisk podania dawki.

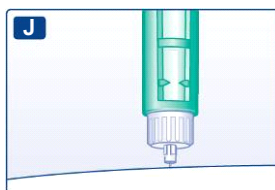
Przekręcenie pokrętki nastawiania dawki nie powoduje wstrzyknięcia insuliny.



J

Przycisk podania dawki powinien być wciśnięty do oporu, aż do momentu, gdy igła zostanie wyjęta spod skóry.

Igła powinna pozostać pod skórą, przez co najmniej 6 sekund. Zapewni to podanie całej dawki insuliny.

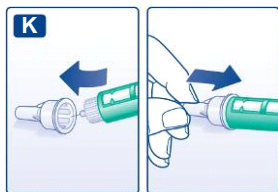


K

Bez dotykania dużej zewnętrznej osłonki należy umieścić igłę w dużej zewnętrznej osłonce.

W momencie, gdy igła będzie całkowicie zasłonięta, ostrożnie przycisnąć do końca dużą zewnętrzną osłonkę a następnie odkręcić igłę.

Ostrożnie wyrzucić igłę i ponownie nałożyć nasadkę na wstrzykiwacz.



- Po każdym wstrzyknięciu należy usunąć igłę ze wstrzykiwacza i przechowywać FlexPen bez założonej igły. W przeciwnym razie, insulina może wyciekać, co może spowodować niedokładne dawkowanie.
- Pracownicy służby zdrowia, krewni i inne osoby sprawujące opiekę muszą zachować ogólne środki ostrożności wymagane przy zdejmowaniu i usuwaniu igieł, aby wyeliminować ryzyko przypadkowego ukłucia się igłą.
- Zużyty FlexPen należy wyrzucić dopiero po odkręceniu igły.
- Igieł i leku Levemir FlexPen nie wolno przekazywać innym osobom.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Levemir 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu Insulina detemir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie nawet, jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceutce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Levemir i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Levemir
3. Jak stosować Levemir
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Levemir
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEVEMIR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Levemir jest długo działającą nowoczesną insuliną (analogiem insuliny). Nowoczesne insuliny są udoskonalonymi wersjami ludzkich insulin.

Levemir jest stosowany w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej. Cukrzyca jest chorobą w wyniku, której organizm nie wytwarza odpowiedniej ilości insuliny wystarczającej do kontrolowania stężenia cukru we krwi. Levemir może być stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub po dodaniu do leczenia liraglutylem (lek Victoza) u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Levemir może także być stosowany z szybko działającymi produktami insulinowymi podawanymi w związku z posiłkiem.

Działanie leku Levemir polega na długim i równomiernym zmniejszeniu stężenia cukru we krwi rozpoczynającym się w ciągu 3-4 godzin po wstrzyknięciu. Levemir pokrywa zapotrzebowanie na insulinę bazową do 24 godzin.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU LEVEMIR

Kiedy nie stosować leku Levemir

- ▶ Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na insulinę detemir lub którykolwiek z pozostałych składników leku (patrz punkt 6. Inne informacje).
- ▶ Jeśli zaistnieje podejrzenie zbliżającej się hipoglikemii (małe stężenie cukru we krwi) (patrz punkt 3. Jak stosować Levemir).
- ▶ W pompach insulinowych.
- ▶ Jeśli InnoLet został upuszczony, zniszczony lub zgnieciony.
- ▶ Jeśli nie był odpowiednio przechowywany lub został zamrożony (patrz punkt 5. Jak przechowywać Levemir).
- ▶ Jeśli insulina nie jest przezroczysta i bezbarwna.

Przed zastosowaniem leku Levemir należy

- ▶ Sprawdzić etykietę, aby upewnić się, że stosowany jest odpowiedni rodzaj insuliny.
- ▶ Zawsze do każdego wstrzyknięcia używać nowej igły, aby zapobiec zanieczyszczeniu insuliny.
- ▶ Igieł i leku Levemir Innolet nie wolno przekazywać innym.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Levemir

- ▶ W przypadku chorób nerek lub wątroby, nadnerczy, przysadki lub tarczycy.
- ▶ Jeśli wykonuje się większy wysiłek fizyczny niż zwykle lub chce się zmienić dotychczas stosowaną dietę gdyż może mieć to wpływ na stężenie cukru we krwi.
- ▶ W czasie choroby należy kontynuować przyjmowanie insuliny i skonsultować się z lekarzem.
- ▶ Jeśli planuje się wyjazd za granicę: zmiana strefy czasowej może spowodować inne zapotrzebowanie na insulinę i zmianę godzin wstrzyknięć. Należy skonsultować się z lekarzem w przypadku planowania takiej podróży.
- ▶ W przypadku małego stężenia albumin należy dokładnie monitorować stężenie cukru we krwi. Należy omówić to z lekarzem.

Stosowanie innych leków

Niektóre leki mają wpływ na metabolizm glukozy w organizmie, przez co mogą one zmieniać zapotrzebowanie na insulinę. Poniżej wymienione są najważniejsze leki mające wpływ na leczenie insuliną. Należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. W szczególności należy poinformować lekarza o stosowaniu leków wymienionych poniżej, które mogą mieć wpływ na stężenie cukru we krwi.

Stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się (hipoglikemia), jeśli stosuje się którykolwiek z wymienionych poniżej leków:

- inne leki stosowane w leczeniu cukrzycy;
- inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO) (stosowane w leczeniu depresji);
- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia);
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) (stosowane w leczeniu niektórych chorób serca lub nadciśnienia);
- salicylany (stosowane przeciwbólowo lub w celu obniżenia gorączki);
- steroidy anaboliczne (takie jak testosteron);
- sulfonamidy (stosowane w leczeniu infekcji).

Stężenie cukru we krwi może zwiększyć się (hiperglikemia), jeśli stosuje się którykolwiek z wymienionych poniżej leków:

- doustne leki antykoncepcyjne;
- tiazidy (stosowane w leczeniu nadciśnienia lub nadmiernego zatrzymania płynów w organizmie);
- glikokortykosteroidy (takie jak kortyzon stosowany w leczeniu stanów zapalnych);
- hormony tarczycy (stosowane w leczeniu schorzeń tarczycy);
- leki sympatykomimetyczne (takie jak epinefryna [adrenalina] lub salbutamol, terbutalina stosowane w leczeniu astmy);
- hormon wzrostu (lek stosowany w celu stymulacji szkieletowego i somatycznego wzrostu i w znaczącym stopniu wpływający na procesy metaboliczne organizmu);
- danazol (lek wpływający na owulację).

Oktreotyd i lanreotyd (stosowane w leczeniu akromegalii, rzadkiego zaburzenia hormonalnego występującego głównie u dorosłych w średnim wieku i spowodowanego nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu przez przysadkę) mogą zarówno zwiększać lub zmniejszać poziom cukru we krwi.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia) mogą osłabić całkowicie lub znieść pierwsze objawy ostrzegawcze hipoglikemii.

Pioglitazon (doustny lek przeciwcukrzycowy stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2).

U niektórych pacjentów z długotrwałą cukrzycą typu 2 i chorobą serca lub wcześniejszym udarem leczonych pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną, rozwijała się niewydolność serca. Należy poinformować lekarza tak szybko, jak to jest możliwe o wystąpieniu objawów niewydolności serca takich jak: niezwyczajna duszność lub szybki przyrost masy ciała lub miejscowe obrzmienie (obrzęk).

Stosowanie leku Levemir z jedzeniem i piciem

- ▶ Jeśli spożywa się alkohol, zapotrzebowanie na insulinę może ulec zmianie, gdyż stężenie cukru we krwi może zmniejszać się lub zwiększać. Zalecane jest dokładne monitorowanie.

Ciąża i karmienie piersią

Należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku.

- ▶ Jeśli jest się w ciąży, planuje się ciążę lub podczas karmienia piersią należy skontaktować się z lekarzem. W ciąży i po porodzie może zaistnieć potrzeba zmiany dawki insuliny. Ścisła kontrola cukrzycy i zapobieganie hipoglikemii jest ważne dla zdrowia dziecka.
- ▶ Jeśli karmi się piersią, należy skontaktować się z lekarzem, gdyż może być konieczne dostosowanie dawki insuliny.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Małe lub duże stężenie cukru we krwi może wpływać na koncentrację i zdolność reagowania, a tym samym zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługi urządzeń. Należy pamiętać, iż może to stwarzać zagrożenie dla pacjenta i innych osób. Należy skontaktować się z lekarzem w celu rozważenia możliwości prowadzenia pojazdów mechanicznych, jeśli:

- ▶ często występuje hipoglikemia;
- ▶ są trudności w rozpoznawaniu objawów hipoglikemii.

Ważne informacje na temat niektórych składników leku Levemir

Levemir zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że właściwie nie zawiera sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEVEMIR

Dawka

Dawkę insuliny należy skonsultować z lekarzem i pielęgniarką. Należy upewnić się, że stosowany lek to Levemir InnoLet zalecony przez lekarza i pielęgniarkę oraz ściśle stosować się do ich zaleceń. Zmiana typu lub rodzaju insuliny może spowodować konieczność zmiany dawki, co powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Nie należy zmieniać insuliny bez porozumienia z lekarzem.

Stosowanie u dzieci

Levemir może być stosowany u młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej.

Brak jest informacji o stosowaniu leku Levemir u dzieci poniżej 2 lat.

Szczególne grupy pacjentów

W przypadku zmniejszonej czynności nerek lub wątroby lub w wieku powyżej 65 lat należy mierzyć stężenie cukru we krwi regularniej i omówić z lekarzem zmiany dawki insuliny.

Częstość podawania

Jeżeli Levemir jest stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub po dodaniu do leczenia liraglutylem powinien być podawany raz na dobę. Jeżeli Levemir jest częścią leczenia w schemacie basal-bolus powinien być podawany raz lub dwa razy na dobę w zależności od zapotrzebowania pacjenta. Dawka leku Levemir powinna być dostosowana indywidualnie. Wstrzyknięcie może być wykonane o każdej porze dnia, ale każdego dnia o tej samej porze. U pacjentów wymagających dwukrotnego dawkowania w celu optymalizacji kontroli stężenia cukru we krwi, wieczorna dawka może być podawana wieczorem lub przed snem.

Sposób podawania

Levemir należy wstrzykiwać pod skórę (podskórnie). Nie wolno wstrzykiwać tej insuliny do żyły (dożylnie) ani do mięśnia (domięśniowo). Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru skóry. Może to zmniejszyć ryzyko zgrubień lub zapadania się skóry (patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane). Najkorzystniej jest wstrzykiwać insulinę w przednią część ud, okolice brzucha (na wysokości pasa) lub ramię. Należy regularnie mierzyć stężenie cukru we krwi.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Levemir

Jeśli wstrzyknięto insuliny więcej niż trzeba to stężenie cukru we krwi jest zbyt małe (stan ten nazywamy hipoglikemią). Może to zdarzyć się, gdy:

- posiłek był zbyt mały lub pominięty;
- wykonano większy niż zwykle wysiłek fizyczny.

Objawy zapowiadające hipoglikemię mogą pojawić się nagle, a zalicza się do nich: zimne poty, chłodną błądą skórę, ból głowy, kołatanie serca, złe samopoczucie, uczucie silnego głodu, przemijające zaburzenia widzenia, senność, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, pobudzenie nerwowe lub drżenia, niepokój, stan splątania, zaburzenie koncentracji.

Jeżeli objawy wskazują na zbliżający się stan hipoglikemii, należy spożyć przekąskę zawierającą cukier i zmierzyć stężenie cukru we krwi.

Jeśli stężenie cukru we krwi jest zbyt małe, należy spożyć tabletki z glukozą lub przekąskę zawierającą cukier (słodczyce, ciastka lub sok owocowy) i odpocząć.

Zawsze należy mieć przy sobie cukier, słodczyce, ciastka lub sok owocowy.

Jeśli objawy hipoglikemii ustąpią lub, jeśli stężenie cukru we krwi ustabilizuje się, należy kontynuować leczenie insuliną.

Pacjent powinien powiedzieć odpowiednim osobom o cukrzycy i o wszystkich ewentualnych konsekwencjach choroby, w tym ryzyku utraty przytomności z powodu hipoglikemii.

Należy poinformować odpowiednie osoby, że w przypadku utraty przytomności, nieprzytomnego trzeba ułożyć na boku i szybko wezwać pomoc medyczną. Nie wolno w takim przypadku podawać pacjentowi nic do jedzenia ani do picia, ponieważ mogłoby to być przyczyną zadławienia.

Pacjent może szybciej odzyskać przytomność po wstrzyknięciu glukagonu przez osobę przeszkoloną. Po podaniu glukagonu, od razu po odzyskaniu przytomności, pacjent powinien spożyć cukier lub przekąskę zawierającą cukier. Jeśli pacjent nie odzyskuje przytomności po podaniu glukagonu, powinien być leczony w szpitalu. Po każdorazowym podaniu glukagonu należy zgłosić się do lekarza lub na izbę przyjęć w celu ustalenia przyczyny hipoglikemii, co pomoże zapobiec jej wystąpieniu w przyszłości.

- ▶ Ciężka przedłużająca się hipoglikemia, jeśli nie jest leczona, może spowodować uszkodzenie mózgu (czasowe lub trwałe), a nawet śmierć.
- ▶ W przypadku hipoglikemii z utratą przytomności lub częstych stanów hipoglikemii należy skontaktować się z lekarzem, gdyż może być konieczna zmiana dawki i pory przyjmowania insuliny oraz diety i aktywności fizycznej.

Pominięcie przyjęcia leku Levemir

Jeśli zapomni się przyjąć insulinę stężenie cukru we krwi może być zbyt duże (stan ten nazywamy hiperglikemią). Może się tak zdarzyć, gdy:

- wielokrotnie przyjęto mniejsze dawki insuliny niż wynosi zapotrzebowanie;
- jeśli wystąpi infekcja lub gorączka;
- jeśli spożyto zbyt duży posiłek;
- jeśli wykonano mniejszy niż zwykle wysiłek fizyczny.

Objawy zapowiadające hiperglikemię pojawiają się stopniowo. Zalicza się do nich: częstsze oddawanie moczu, zwiększone pragnienie, utratę apetytu, złe samopoczucie (nudności lub wymioty), uczucie senności i zmęczenia, zaczerwienienie i suchość skóry, suchość w ustach i zapach owoców (acetonu) w wydychanym powietrzu.

Jeśli wystąpił któryś z powyższych objawów należy zmierzyć stężenie cukru we krwi oraz, jeżeli to możliwe, sprawdzić obecność ciał ketonowych w moczu i natychmiast szukać pomocy medycznej. Mogą to być objawy bardzo poważnego stanu - cukrzycowej kwasicy ketonowej. Nieleczona cukrzycowa kwasica ketonowa może prowadzić do śpiączki cukrzycowej, a nawet śmierci.

Przerwanie przyjmowania leku Levemir

Może to doprowadzić do ciężkiej hiperglikemii (bardzo duże stężenie cukru we krwi) i kwasicy ketonowej (powstawanie kwasów we krwi, gdyż organizm rozkłada kwasy tłuszczowe zamiast węglowodanów). Nie należy zaprzestać stosowania insuliny bez porozumienia z lekarzem, który wyjaśni, co należy zrobić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jak stosować wstrzykiwacz Levemir InnoLet

Levemir InnoLet jest fabrycznie napełnionym, jednorazowym wstrzykiwaczem zawierającym insulinę detemir.

Przed użyciem wstrzykiwacza Levemir InnoLet należy uważnie zapoznać się z treścią poniższej instrukcji. Należy stosować wstrzykiwacz w sposób opisany w instrukcji obsługi.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Levemir może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą wystąpić z różną częstością, która jest opisana poniżej:

- bardzo często: dotyczy więcej niż 1 na 10 osób;
- często: dotyczy 1 do 10 na 100 osób;
- niezbyt często: dotyczy 1 do 10 na 1000 osób;
- rzadko: dotyczy 1 do 10 na 10 000 osób;
- bardzo rzadko: dotyczy mniej niż 1 na 10 000 osób;
- nieznana: częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych.

Bardzo częste działania niepożądane

Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia). Patrz informacje w sekcji Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Levemir w punkcie 3. Jak stosować Levemir.

Częste działania niepożądane

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie). Ustępują one zwykle po kilku tygodniach przyjmowania insuliny. W przypadku utrzymywania się ich dłużej, należy skontaktować się z lekarzem. W przypadku wystąpienia ciężkich lub ciągłych reakcji może zaistnieć konieczność przerwania leczenia lekiem Levemir i rozpoczęcia

leczenia inną insuliną.

Reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, patrz poniżej*

Niezbyt częste działania niepożądane

Objawy alergii (reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe). Może pojawić się pokrzywka oraz rumień.

*Reakcje uczuleniowe i reakcje potencjalnie uczuleniowe występują niezbyt często, gdy Levemir jest stosowany w skojarzeniu z szybko działającą insuliną (basal-bolus). Jednakże, kiedy jest on stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w trzech badaniach klinicznych zaobserwowano częstość – częste.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- ▶ jeśli pojawiły się powyższe objawy nadwrażliwości lub
- ▶ jeśli nagle pojawi się złe samopoczucie: poty, mdłości (wymioty), trudności w oddychaniu, szybkie bicie serca, zawroty głowy.

Zaburzenia widzenia. Zaburzenia widzenia mogą pojawić się na początku leczenia insuliną. Objawy te są zwykle przemijające.

Zmiany w miejscu wstrzyknięcia (lipodystrofia). W miejscu wstrzyknięcia tkanka tłuszczowa pod skórą może się kurczyć (lipoatrofia) lub zagęścić (lipohipertrofia). Zmiany miejsc wstrzyknięć za każdym razem mogą pomóc zmniejszyć ryzyko takich zmian skórnych.

W przypadku zauważenia zapadania się skóry lub zgrubienia w miejscu wstrzyknięcia, należy powiadomić o tym lekarza lub pielęgniarkę, ponieważ reakcja ta może nasilić się lub prowadzić do zmiany wchłaniania insuliny z tego miejsca.

Obrzęki w okolicy stawów. Po rozpoczęciu przyjmowania insuliny zatrzymanie wody w organizmie może spowodować pojawienie się obrzęków wokół kostek i innych stawów. Zwykle objawy te wkrótce ustępują.

Rzadkie działania niepożądane

Zaburzenia czucia (neuropatia obwodowa). Jeśli stężenie cukru we krwi szybko się unormuje, mogą wystąpić zaburzenia czucia (dętwienie, osłabienie lub ból) w nogach i rękach. Objawy te wkrótce ustępują.

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Ciężka reakcja uczuleniowa na Levemir lub którykolwiek z jego składników (jest to tzw. uogólniona reakcja uczuleniowa). Patrz także punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Levemir.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEVEMIR

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Levemir po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wstrzykiwacza InnoLet i opakowaniu kartonowym, po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Levemir InnoLet, który nie jest używany, powinien być przechowywany w lodówce w temperaturze 2°C - 8°C z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać.

Levemir InnoLet, który jest używany lub noszony jako zapas, nie powinien być przechowywany w lodówce. Można go nosić przy sobie i przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) do 6 tygodni.

W celu ochrony przed światłem zawsze należy nakładać nasadkę na wstrzykiwacz InnoLet, gdy nie jest on używany.

Levemir musi być chroniony przed nadmiernym ogrzaniem i światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Levemir

- Substancją czynną jest insulina detemir. Każdy ml zawiera 100 j. insuliny detemir. Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 300 j. insuliny detemir odpowiadające 3 ml roztworu do wstrzykiwań. 1 jednostka (j.) insuliny detemir odpowiada 1 jednostce międzynarodowej (j.m.) ludzkiej insuliny.
- Pozostałe składniki to: glicerol, fenol, metakrezol, cynku octan, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, kwas solny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda Levemir i co zawiera opakowanie

Levemir jest przejrzystym, bezbarwnym, wodnym roztworem.

Wielkości opakowań to 1, 5 i 10 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Teraz należy zapoznać się z instrukcją obsługi wstrzykiwacza InnoLet zamieszczoną na odwrocie strony.

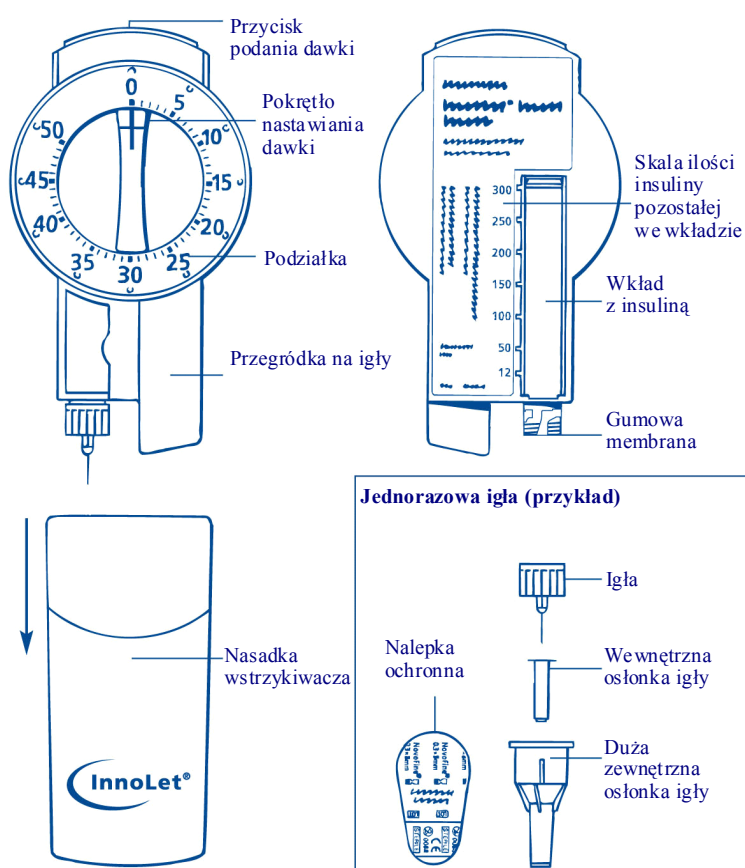
Ulotkę ostatnio zatwierdzono w:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

LEVEMIR roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu. InnoLet. INSTRUKCJA OBSŁUGI

Przed użyciem wstrzykiwacza Levemir InnoLet należy uważnie zapoznać się z treścią niniejszej instrukcji.

InnoLet jest prostym, niedużym fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczem z możliwością nastawiania dawki w zakresie od 1 do 50 jednostek z dokładnością do 1 jednostki. Levemir InnoLet jest przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm. Należy mieć pewność, że nie używa się sfałszowanych igieł. Należy skonsultować się z farmaceutą. Zawsze należy mieć przy sobie zapasowy wstrzykiwacz z insuliną, na wypadek zgubienia lub uszkodzenia wstrzykiwacza InnoLet.

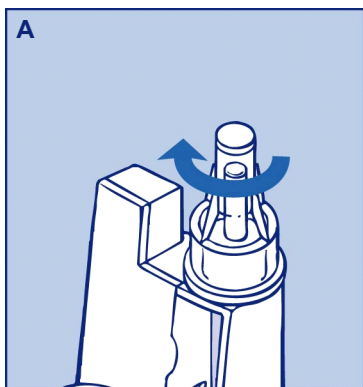


Przygotowanie do użycia

Sprawdzić etykietę, aby mieć pewność, że InnoLet zawiera właściwy rodzaj insuliny. Zdjąć nasadkę (w kierunku pokazanym przez strzałkę na rysunku).

Zamontowanie igły

- Zawsze do każdego wstrzyknięcia używać nowej igły, aby zapobiec zanieczyszczeniu insuliny.
- Usunąć nalepkę ochronną z nowej jednorazowej igły.
- Mocno i starannie przykręcić igłę do wstrzykiwacza InnoLet (rysunek A).
- Zawsze do każdego wstrzyknięcia należy użyć nowej jednorazowej igły. Nie zginać i nie niszczyć igły przed użyciem.
- Zdjąć dużą zewnętrzną i wewnętrzną osłonkę igły. Można przechować dużą zewnętrzną osłonkę igły w przegródce na igły.

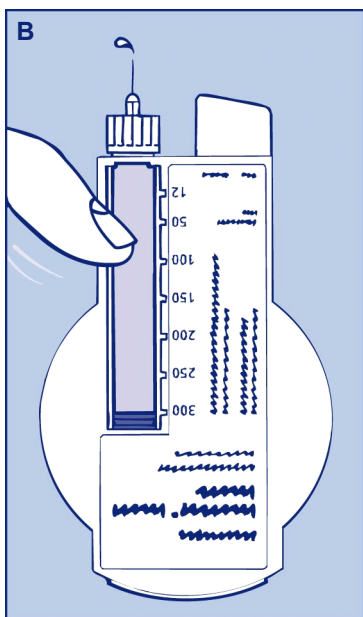


Usuwanie pęcherzyków powietrza przed każdym wstrzyknięciem

Niewielka ilość powietrza może zebrać się w igłę i we wkładzie podczas normalnego użytkowania. Aby uniknąć wstrzyknięcia pęcherzyków powietrza i mieć pewność wyboru właściwej dawki należy:

- nastawić 2 jednostki, obracając pokrętko nastawiania dawki zgodnie z ruchem wskazówek zegara;
- trzymając InnoLet igłą skierowaną do góry, popukać delikatnie we wkład palcem kilka razy (rysunek B), aby pęcherzyki powietrza zebrały się w górnej części wkładu;
- trzymając wciąż wstrzykiwacz igłą skierowaną do góry, nacisnąć przycisk podania dawki do oporu, aż pokrętko nastawiania dawki powróci do pozycji 0;
- kropla insuliny powinna pojawić się na końcu igły. Jeśli nie, należy zmienić igłę i powtórzyć czynność maksymalnie 6 razy.

Jeżeli kropla insuliny nadal nie pojawia się na końcu igły, to znaczy, że urządzenie jest wadliwe i nie należy go używać.

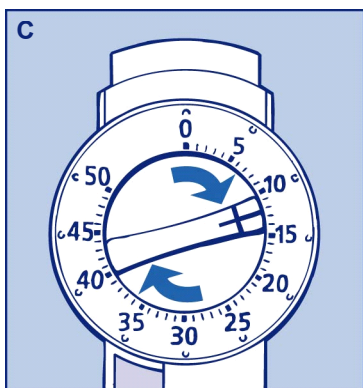


Nastawianie dawki

- Zawsze sprawdzić, czy przycisk podania dawki jest schowany całkowicie, a pokrętko nastawiania dawki znajduje się w pozycji 0.
- Ustawić wymaganą liczbę jednostek, obracając pokrętko nastawiania dawki zgodnie z ruchem wskazówek zegara (rysunek C). Nie używać skali ilości insuliny pozostałej we wkładzie do odmierzania dawki insuliny.
- Dla każdej pojedynczej wybranej jednostki będzie słyszalne kliknięcie. Dawka może być korygowana przez obrót pokrętła nastawiania dawki w obu kierunkach. Nie należy obracać

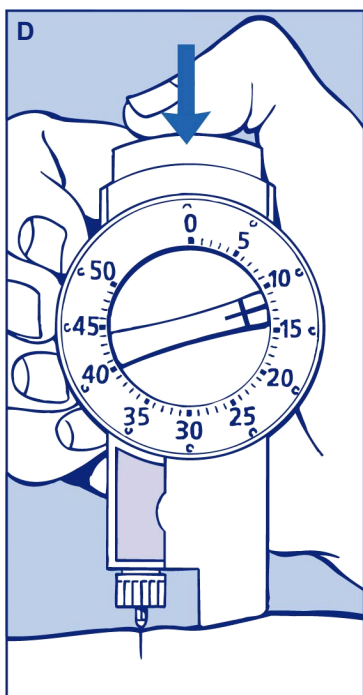
pokrętła nastawiania dawki, gdy igła jest wbita w skórę.

Nie można nastawić większej dawki niż liczba jednostek pozostałych we wkładzie.



Wykonanie wstrzyknięcia

- Wbić igłę w skórę. Wykonując wstrzyknięcie, należy stosować się do zaleceń lekarza.
- Wstrzyknąć dawkę insuliny naciskając przycisk podania dawki do oporu (rysunek D). Kiedy pokrętło nastawiania dawki wróci do pozycji 0, będzie słyszalne kliknięcie.
- Po wykonaniu wstrzyknięcia igła powinna pozostać pod skórą, przez co najmniej 6 sekund, aby mieć pewność, że została podana cała dawka insuliny.
- Należy upewnić się, że pokrętło nastawiania dawki nie jest blokowane podczas wykonywania wstrzyknięcia, ponieważ musi ono swobodnie powrócić do pozycji 0 po naciśnięciu przycisku podania dawki.
- Wyrzucić igłę po każdym wstrzyknięciu.



Usunięcie igły

- Założyć dużą zewnętrzną osłonkę igły, odkręcić igłę (rysunek E) i ostrożnie ją wyrzucić.

Do każdego wstrzyknięcia należy użyć nowej igły.

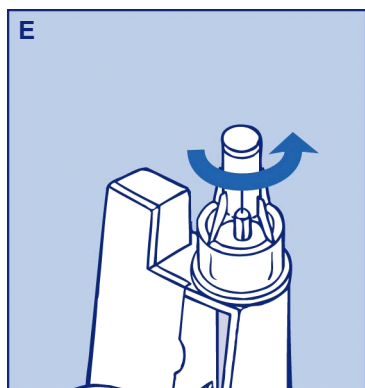
Po każdym wstrzyknięciu należy usunąć igłę i przechowywać InnoLet bez założonej igły.

W przeciwnym razie, insulina może wyciekać, co może spowodować niedokładne dawkowanie.

Pracownicy służby zdrowia, krewni i inne osoby sprawujące opiekę powinni zachować ogólne środki ostrożności podczas zdejmowania i usuwania igieł, aby wyeliminować ryzyko przypadkowego ukłucia się igłą.

Zużyty wstrzykiwacz InnoLet należy wyrzucić dopiero po odkręceniu igły.

Igieł i leku Levemir InnoLet nie wolno przekazywać innym osobom.



Konserwacja

Budowa wstrzykiwacza InnoLet zapewnia jego dokładne i bezpieczne działanie. Należy obchodzić się z nim ostrożnie. Jeśli wstrzykiwacz zostanie upuszczony, zniszczony lub zgnieciony, może to spowodować jego uszkodzenie i wyciek insuliny.

Nie napełniać wstrzykiwacza InnoLet ponownie.

Zewnętrzną powierzchnię wstrzykiwacza InnoLet można czyścić środkiem do dezynfekcji. Nie należy moczyć wstrzykiwacza w spirytusie chirurgicznym ani myć lub smarować, ponieważ może to spowodować uszkodzenie mechanizmu.

ULOTKA DLA PACJENTA: INSTRUKCJA DLA UŻYTKOWNIKA

Levemir 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu Insulina detemir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie nawet, jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceutce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Levemir i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Levemir
3. Jak stosować Levemir
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Levemir
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEVEMIR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Levemir jest długo działającą nowoczesną insuliną (analogiem insuliny). Nowoczesne insuliny są udoskonalonymi wersjami insuliny ludzkiej.

Levemir jest stosowany w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej. Cukrzyca jest chorobą w wyniku, której organizm nie wytwarza odpowiedniej ilości insuliny wystarczającej do kontrolowania stężenia cukru we krwi. Levemir może być stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub po dodaniu do leczenia liraglutylem (lek Victoza) u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Levemir może także być stosowany z szybko działającymi produktami insulinowymi podawanymi w związku z posiłkiem.

Działanie leku Levemir polega na długim i równomiernym zmniejszeniu stężenia cukru we krwi rozpoczynającym się w ciągu 3-4 godzin po wstrzyknięciu. Levemir pokrywa zapotrzebowanie na insulinę bazową do 24 godzin.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU LEVEMIR

Kiedy nie stosować leku Levemir

- ▶ Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na insulinę detemir lub którykolwiek z pozostałych składników leku (patrz punkt 6. Inne informacje).
- ▶ Jeśli istnieje podejrzenie zbliżającej się hipoglikemii (małe stężenie cukru we krwi) (patrz punkt 3. Jak stosować Levemir).
- ▶ W pompach insulinowych.
- ▶ Jeśli FlexTouch został upuszczony, zniszczony lub zgnieciony.
- ▶ Jeśli nie był odpowiednio przechowywany lub został zamrożony (patrz punkt 5. Jak przechowywać Levemir).
- ▶ Jeśli insulina nie jest przezroczysta i bezbarwna.

Przed zastosowaniem leku Levemir należy

- ▶ Sprawdzić etykietę, aby upewnić się, że stosowany jest odpowiedni rodzaj insuliny.
- ▶ Zawsze do każdego wstrzyknięcia używać nowej igły, aby zapobiec zanieczyszczeniu insuliny.
- ▶ Igieł i leku Levemir FlexTouch nie wolno przekazywać innym.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Levemir

- ▶ W przypadku chorób nerek lub wątroby, nadnerczy, przysadki bądź tarczycy.
- ▶ Jeśli wykonuje się większy wysiłek fizyczny niż zwykle lub chce się zmienić dotychczas stosowaną dietę, gdyż może mieć to wpływ na stężenie cukru we krwi.
- ▶ W czasie choroby należy kontynuować przyjmowanie insuliny i skonsultować się z lekarzem.
- ▶ Jeśli planuje się wyjazd za granicę: zmiana strefy czasowej może spowodować inne zapotrzebowanie na insulinę i zmianę godzin wstrzyknięć. Należy skonsultować się z lekarzem w przypadku planowania takiej podróży.
- ▶ W przypadku małego stężenia albumin należy dokładnie monitorować stężenie cukru we krwi. Należy omówić to z lekarzem.

Stosowanie innych leków

Niektóre leki mają wpływ na metabolizm glukozy w organizmie, przez co mogą one zmieniać zapotrzebowanie na insulinę. Poniżej wymienione są najważniejsze leki mające wpływ na leczenie insuliną. Należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. W szczególności należy poinformować lekarza o stosowaniu leków wymienionych poniżej, które mogą mieć wpływ na stężenie cukru we krwi.

Stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się (hipoglikemia), jeśli stosuje się którykolwiek z wymienionych poniżej leków:

- inne leki stosowane w leczeniu cukrzycy;
- inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) (stosowane w leczeniu depresji);
- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia);
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) (stosowane w leczeniu niektórych chorób serca lub nadciśnienia);
- salicylany (stosowane przeciwbólowo lub w celu obniżenia gorączki);
- steroidy anaboliczne (takie jak testosteron);
- sulfonamidy (stosowane w leczeniu infekcji).

Stężenie cukru we krwi może zwiększyć się (hiperglikemia), jeśli stosuje się którykolwiek z wymienionych poniżej leków:

- doustne leki antykoncepcyjne;
- tiazidy (stosowane w leczeniu nadciśnienia lub nadmiernego zatrzymania płynów w organizmie);
- glikokortykosteroidy (takie jak kortyzon stosowany w leczeniu stanów zapalnych)
- hormony tarczycy (stosowane w leczeniu schorzeń tarczycy);
- leki sympatykomimetyczne (takie jak epinefryna [adrenalina] lub salbutamol, terbutalina stosowane w leczeniu astmy);
- hormon wzrostu (lek stosowany w celu stymulacji szkieletowego i somatycznego wzrostu i w znaczącym stopniu wpływający na procesy metaboliczne organizmu);
- danazol (lek wpływający na owulację).

Oktreotyd i lanreotyd (stosowane w leczeniu akromegalii, rzadkiego zaburzenia hormonalnego występującego głównie u dorosłych w średnim wieku i spowodowanego nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu przez przysadkę) mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cukru we krwi.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia) mogą osłabić całkowicie lub znieść pierwsze objawy ostrzegawcze hipoglikemii.

Pioglitazon (doustny lek przeciwcukrzycowy stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2).

U niektórych pacjentów z długotrwałą cukrzycą typu 2 i chorobą serca lub wcześniejszym udarem leczonych pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną, rozwijała się niewydolność serca. Należy poinformować lekarza tak szybko, jak to jest możliwe o wystąpieniu objawów niewydolności serca takich jak: niezwyczajna duszność lub szybki przyrost masy ciała lub miejscowe obrzmienie (obrzęk).

Stosowanie leku Levemir z jedzeniem i piciem

- ▶ Jeśli spożywa się alkohol, zapotrzebowanie na insulinę może ulec zmianie, gdyż stężenie cukru we krwi może zmniejszać się lub zwiększać. Zalecane jest dokładne monitorowanie.

Ciąża i karmienie piersią

Należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku.

- ▶ Jeśli jest się w ciąży, planuje się ciążę lub podczas karmienia piersią należy skontaktować się z lekarzem. W ciąży i po porodzie może zaistnieć potrzeba zmiany dawki insuliny. Ścisła kontrola cukrzycy i zapobieganie hipoglikemii jest ważne dla zdrowia dziecka.
- ▶ Jeśli karmi się piersią, należy skontaktować się z lekarzem, gdyż może być konieczne dostosowanie dawki insuliny.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Małe lub duże stężenie cukru we krwi może wpływać na koncentrację i zdolność reagowania, a tym samym zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługi urządzeń. Należy pamiętać, iż może to stwarzać zagrożenie dla pacjenta i innych osób. Należy skontaktować się z lekarzem w celu rozważenia możliwości prowadzenia pojazdów mechanicznych, jeśli:

- ▶ często występuje hipoglikemia;
- ▶ są trudności w rozpoznawaniu objawów hipoglikemii.

Ważne informacje na temat niektórych składników leku Levemir

Levemir zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że właściwie nie zawiera sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEVEMIR

Dawka

Dawkę insuliny należy skonsultować z lekarzem i pielęgniarką. Należy upewnić się, że stosowany lek to kodowany kolorem Levemir FlexTouch zalecony przez lekarza i pielęgniarkę oraz ściśle stosować się do ich zaleceń.

Zmiana typu lub rodzaju insuliny może spowodować konieczność zmiany dawki, co powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Nie należy zmieniać insuliny bez porozumienia z lekarzem.

Stosowanie u dzieci

Levemir może być stosowany u młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej.

Brak jest informacji o stosowaniu leku Levemir u dzieci poniżej 2 lat.

Szczególne grupy pacjentów

W przypadku zmniejszonej czynności nerek lub wątroby lub w wieku powyżej 65 lat należy mierzyć stężenie cukru we krwi regularniej i omówić z lekarzem zmiany dawki insuliny.

Częstość podawania

Jeżeli Levemir jest stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub po dodaniu do leczenia liraglutylem powinien być podawany raz na dobę. Jeżeli Levemir jest częścią leczenia w schemacie basal-bolus powinien być podawany raz lub dwa razy na dobę w zależności od zapotrzebowania pacjenta. Dawka leku Levemir powinna być dostosowana indywidualnie.

Wstrzyknięcie może być wykonane o każdej porze dnia, ale każdego dnia o tej samej porze. U pacjentów wymagających dwukrotnego dawkowania w celu optymalizacji kontroli stężenia cukru we krwi, wieczorna dawka może być podawana wieczorem lub przed snem.

Sposób podawania

Levemir należy wstrzykiwać pod skórę (podskórnie). Nie wolno wstrzykiwać tej insuliny do żyły (dożylnie) ani do mięśnia (domięśniowo). Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru skóry. Może to zmniejszyć ryzyko zgrubień lub zapadania się skóry (patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane). Najkorzystniej jest wstrzykiwać insulinę w przednią część ud, okolicę brzucha (na wysokości pasa), lub ramię. Należy regularnie mierzyć stężenie cukru we krwi.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Levemir

Jeśli wstrzyknięto insuliny więcej niż trzeba, to stężenie cukru we krwi jest zbyt małe (stan ten nazywamy hipoglikemią). Może to zdarzyć się, gdy:

- posiłek był zbyt mały lub pominięty;
- wykonano większy niż zwykle wysiłek fizyczny.

Objawy zapowiadające hipoglikemię mogą pojawić się nagle, a zalicza się do nich: zimne poty, chłodną błądą skórę, ból głowy, kołatanie serca, złe samopoczucie, uczucie silnego głodu, przemijające zaburzenia widzenia, senność, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, pobudzenie nerwowe lub drżenia, niepokój, stan splątania, zaburzenie koncentracji.

Jeżeli objawy wskazują na zbliżający się stan hipoglikemii, należy spożyć przekąskę zawierającą cukier i zmierzyć stężenie cukru we krwi.

Jeśli stężenie cukru we krwi jest zbyt małe, należy spożyć tabletki z glukozą lub przekąskę zawierającą cukier (słodczyce, ciastka lub sok owocowy) i odpocząć.

Zawsze należy mieć przy sobie cukier, słodczyce, ciastka lub sok owocowy.

Jeśli objawy hipoglikemii ustąpią lub, jeśli stężenie cukru we krwi ustabilizuje się, należy kontynuować leczenie insuliną.

Pacjent powinien powiedzieć odpowiednim osobom o cukrzycy i o wszystkich ewentualnych konsekwencjach choroby, w tym ryzyku utraty przytomności z powodu hipoglikemii.

Należy poinformować odpowiednie osoby, że w przypadku utraty przytomności, nieprzytomnego trzeba ułożyć na boku i szybko wezwać pomoc medyczną. Nie wolno w takim przypadku podawać pacjentowi nic do jedzenia ani do picia, ponieważ mogłoby to być przyczyną zadławienia.

Pacjent może szybciej odzyskać przytomność po wstrzyknięciu glukagonu przez osobę przeszkoloną. Po podaniu glukagonu, od razu po odzyskaniu przytomności, pacjent powinien spożyć cukier lub przekąskę zawierającą cukier. Jeśli pacjent nie odzyskuje przytomności po podaniu glukagonu, powinien być leczony w szpitalu. Po każdorazowym podaniu glukagonu należy zgłosić się do lekarza lub na izbę przyjęć w celu ustalenia przyczyny hipoglikemii, co pomoże zapobiec jej wystąpieniu w przyszłości.

- ▶ Ciężka przedłużająca się hipoglikemia, jeśli nie jest leczona, może spowodować uszkodzenie mózgu (czasowe lub trwałe), a nawet śmierć.
- ▶ W przypadku hipoglikemii z utratą przytomności lub częstych stanów hipoglikemii należy skontaktować się z lekarzem, gdyż może być konieczna zmiana dawki i pory przyjmowania insuliny oraz diety i aktywności fizycznej.

Pominięcie przyjęcia leku Levemir

Jeśli zapomni się przyjąć insulinę stężenie cukru we krwi może być zbyt duże (stan ten nazywamy hiperglikemią). Może się tak zdarzyć, gdy:

- wielokrotnie przyjęto mniejsze dawki insuliny niż wynosi zapotrzebowanie;
- jeśli wystąpi infekcja lub gorączka;
- jeśli spożyto zbyt duży posiłek;
- jeśli wykonano mniejszy niż zwykle wysiłek fizyczny.

Objawy zapowiadające hiperglikemię pojawiają się stopniowo. Zalicza się do nich: częstsze oddawanie moczu, zwiększone pragnienie, utratę apetytu, złe samopoczucie (nudności lub wymioty), uczucie senności i zmęczenia, zaczerwienienie i suchość skóry, suchość w ustach i zapach owoców (acetonu) w wydychanym powietrzu.

Jeśli wystąpił któryś z powyższych objawów należy zmierzyć stężenie cukru we krwi oraz, jeżeli to możliwe, sprawdzić obecność ciał ketonowych w moczu i natychmiast szukać pomocy medycznej. Mogą to być objawy bardzo poważnego stanu - cukrzycowej kwasicy ketonowej. Nieleczona cukrzycowa kwasica ketonowa może prowadzić do śpiączki cukrzycowej, a nawet śmierci.

Przerwanie przyjmowania leku Levemir

Może to doprowadzić do ciężkiej hiperglikemii (bardzo duże stężenie cukru we krwi) i kwasicy ketonowej (powstawanie kwasów we krwi, gdyż organizm rozkłada kwasy tłuszczowe zamiast węglowodanów). Nie należy zaprzestać stosowania insuliny bez porozumienia z lekarzem, który wyjaśni, co należy zrobić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jak stosować wstrzykiwacz Levemir FlexTouch

Levemir FlexTouch jest fabrycznie napełnionym, jednorazowym wstrzykiwaczem zawierającym insulinę detemir.

Przed użyciem wstrzykiwacza Levemir FlexTouch należy uważnie zapoznać się z treścią poniższej instrukcji. Należy stosować wstrzykiwacz w sposób opisany w instrukcji obsługi.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Levemir może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą wystąpić z różną częstością, która jest opisana poniżej:

- bardzo często: dotyczy więcej niż 1 na 10 osób;
- często: dotyczy 1 do 10 na 100 osób;
- niezbyt często: dotyczy 1 do 10 na 1000 osób;
- rzadko: dotyczy 1 do 10 na 10 000 osób;
- bardzo rzadko: dotyczy mniej niż 1 na 10 000 osób;
- nieznana: częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych.

Bardzo częste działania niepożądane

Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia). Patrz informacje w sekcji Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Levemir w punkcie 3. Jak stosować Levemir.

Częste działania niepożądane

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie). Ustępują one zwykle po kilku tygodniach przyjmowania insuliny. W przypadku

utrzymywania się ich dłużej, należy skontaktować się z lekarzem. W przypadku wystąpienia ciężkich lub ciągłych reakcji może zaistnieć konieczność przerwania leczenia lekiem Levemir i rozpoczęcia leczenia inną insuliną.

Reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, patrz poniżej*

Niezbyt częste działania niepożądane

Objawy alergii (reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe). Może pojawić się pokrzywka oraz rumień.

*Reakcje uczuleniowe i reakcje potencjalnie uczuleniowe występują niezbyt często, gdy Levemir jest stosowany w skojarzeniu z szybko działającą insuliną (basal-bolus). Jednakże, kiedy jest on stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w trzech badaniach klinicznych zaobserwowano częstość – częste.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- ▶ jeśli pojawiły się powyższe objawy nadwrażliwości lub
- ▶ jeśli nagle pojawi się złe samopoczucie: poty, mdłości (wymioty), trudności w oddychaniu, szybkie bicie serca, zawroty głowy.

Zaburzenia widzenia. Zaburzenia widzenia mogą pojawić się na początku leczenia insuliną. Objawy te są zwykle przemijające.

Zmiany w miejscu wstrzyknięcia (lipodystrofia). W miejscu wstrzyknięcia tkanka tłuszczowa pod skórą może się kurczyć (lipoatrofia) lub zagęścić (lipohipertrofia). Zmiany miejsc wstrzyknięć za każdym razem mogą pomóc zmniejszyć ryzyko takich zmian skórnych.

W przypadku zauważenia zapadania się skóry lub zgrubienia w miejscu wstrzyknięcia, należy powiadomić o tym lekarza lub pielęgniarkę, ponieważ reakcja ta może nasilić się lub prowadzić do zmiany wchłaniania insuliny z tego miejsca.

Obrzęki w okolicy stawów. Po rozpoczęciu przyjmowania insuliny zatrzymanie wody w organizmie może spowodować pojawienie się obrzęków wokół kostek i innych stawów. Zwykle objawy te wkrótce ustępują.

Rzadkie działania niepożądane

Zaburzenia czucia (neuropatia obwodowa). Jeśli stężenie cukru we krwi szybko się unormuje, mogą wystąpić zaburzenia czucia (drętwienie, osłabienie lub ból) w nogach i rękach. Objawy te wkrótce ustępują.

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Ciężka reakcja uczuleniowa na Levemir lub którykolwiek z jego składników (jest to tzw. uogólniona reakcja uczuleniowa). Patrz także punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Levemir.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEVEMIR

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Levemir po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wstrzykiwacza FlexTouch i opakowaniu kartonowym, po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Levemir FlexTouch, który nie jest używany, powinien być przechowywany w lodówce w temperaturze 2°C - 8°C z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać.

Levemir FlexTouch, który jest używany lub noszony jako zapas, nie powinien być przechowywany

w lodówce. Można go nosić przy sobie i przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) do 6 tygodni.

W celu ochrony przed światłem zawsze należy nakładać nasadkę na wstrzykiwacz FlexTouch, gdy nie jest on używany.

Levemir musi być chroniony przed nadmiernym ogrzaniem i światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Levemir

- Substancją czynną jest insulina detemir. Każdy ml zawiera 100 j. insuliny detemir. Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 300 j. insuliny detemir w 3 ml roztworu do wstrzykiwań. 1 jednostka (j.) insuliny detemir odpowiada 1 jednostce międzynarodowej (j.m.) ludzkiej insuliny.
- Pozostałe składniki to: glicerol, fenol, metakrezol, cynku octan, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, kwas solny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda Levemir i co zawiera opakowanie

Levemir jest przejrzystym, bezbarwnym, wodnym roztworem.

Wielkości opakowań to 1 (z lub bez igieł), 5 (bez igieł) i opakowanie zbiorcze 2 x 5 (bez igieł) fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Teraz należy zapoznać się z instrukcją obsługi wstrzykiwacza FlexTouch zamieszczoną na odwrocie strony.

Ulotkę ostatnio zatwierdzono w:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

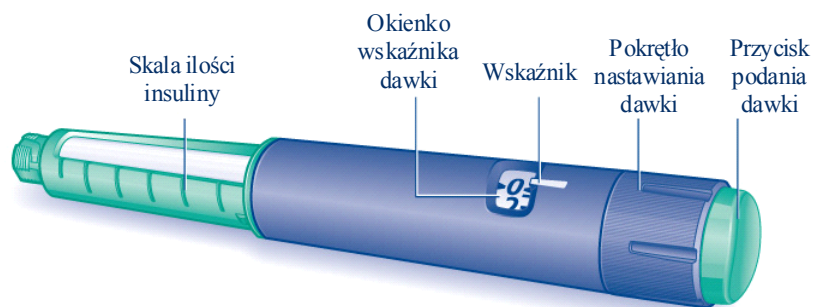
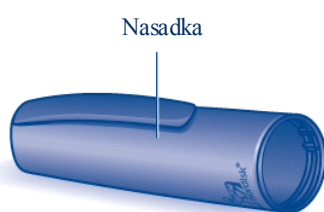
Instrukcja obsługi wstrzykiwacza Levemir FlexTouch

Przed użyciem wstrzykiwacza Levemir FlexTouch należy uważnie zapoznać się z treścią poniższej instrukcji. Należy sprawdzić kolorową etykietę, aby mieć pewność, że FlexTouch zawiera właściwy rodzaj insuliny.

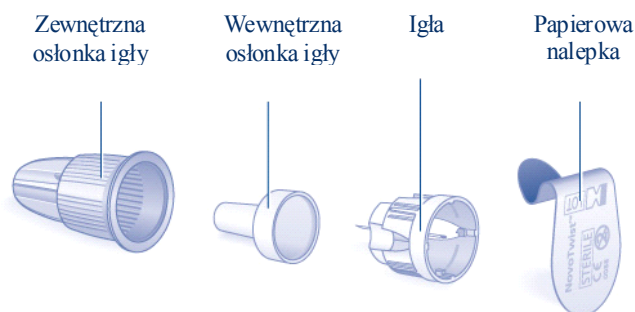
Wstrzykiwacz Levemir FlexTouch jest prostym w obsłudze fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczem z łatwo działającym przyciskiem podania dawki.

Levemir FlexTouch zawiera 300 jednostek insuliny i ma możliwość nastawiania dawki w zakresie od 1 do 80 jednostek z dokładnością do 1 jednostki. Levemir FlexTouch jest przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm. Należy mieć pewność, że nie używa się sfałszowanych igieł. Należy skonsultować się z farmaceutą.

Levemir FlexTouch



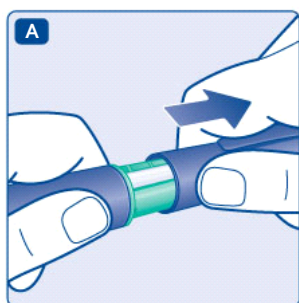
Igła (przykład)



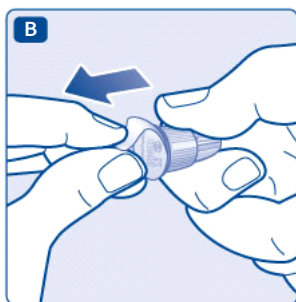
Przygotowanie wstrzykiwacza Levemir FlexTouch

Należy sprawdzić kolorową etykietę wstrzykiwacza Levemir FlexTouch, aby mieć pewność, że zawiera właściwy rodzaj insuliny.

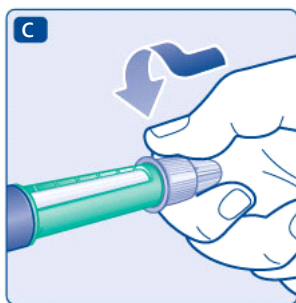
A Zdjąć nasadkę



B Wziąć nową jednorazową igłę i zdjąć papierową nalepkę.



C Mocno przykręcić igłę do wstrzykiwacza. Upewnić się, że jest starannie przykręcona.

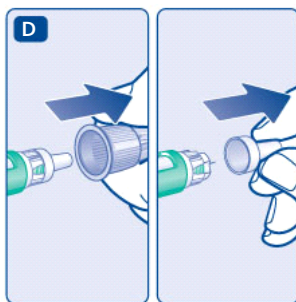


D Zdjąć zewnętrzną osłonkę igły i zachować na później.
Będzie potrzebna po wykonaniu wstrzyknięcia, aby bezpiecznie usunąć igłę ze wstrzykiwacza.

Zdjąć wewnętrzną osłonkę igły i wyrzucić ją.

Jeśli będzie próbowało się założyć ją ponownie, można przypadkowo skaleczyć się igłą.

Kropla insuliny może się pojawić na końcu igły. Jest to normalne.



- Zawsze do każdego wstrzyknięcia należy użyć nowej igły, aby zapobiec zanieczyszczeniu i zablokowaniu się igły.
- Nigdy nie niszczyć lub nie uszkadzać igły.

Sprawdzanie przepływu insuliny

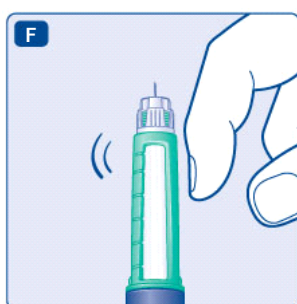
Aby mieć pewność otrzymania całej dawki należy zawsze sprawdzić przepływ insuliny przed nastawieniem dawki i wykonaniem wstrzyknięcia.

E Przekręcić pokrętko nastawiania dawki tak, aby nastawić 2 jednostki.



F Trzymać wstrzykiwacz igłą skierowaną do góry.

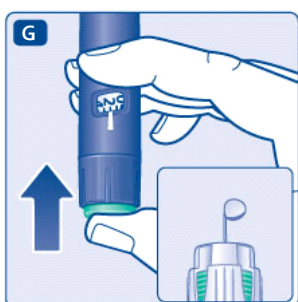
Popukać delikatnie we wstrzykiwacz kilka razy, aby jakiekolwiek pęcherzyki powietrza zebrały się w górnej części.



G Weisnąć przycisk podania dawki kciukiem, aż w okienku wskaźnika dawki pojawi się zero. Cyfra 0 zrówna się ze wskaźnikiem. Na końcu igły pojawi się kropla insuliny.

Jeśli kropla nie pojawia się, należy powtórzyć czynności od **E** do **G** do 6 razy. Jeśli kropla nadal nie pojawia się, należy zmienić igłę i powtórzyć czynności od **E** do **G** jeszcze jeden raz.

Jeżeli kropla insuliny nadal się nie pojawia, nie wolno używać wstrzykiwacza.



- Zawsze należy się upewnić, że kropla insuliny pojawiła się na końcu igły przed wykonaniem wstrzyknięcia.

Nastawianie dawki

Należy użyć pokrętki nastawiania dawki wstrzykiwacza Levemir FlexTouch, aby zapewnić dokładne i łatwe nastawienie dawki. Można nastawić do 80 jednostek na dawkę.

H Nastawić wymaganą dawkę. Można obracać pokrętkę nastawiania dawki do przodu lub do tyłu. Zatrzymać, kiedy właściwa liczba jednostek zrówna się ze wskaźnikiem.

Pokrętko nastawiania dawki klika w różny sposób przekręcane do przodu, do tyłu lub określając

pozostałą liczbę jednostek.

Kiedy wstrzykiwacz zawiera mniej niż 80 jednostek, okienko wskaźnika dawki pokazuje pozostałą liczbę jednostek.



- Ile insuliny pozostało?

Można użyć skali ilości insuliny do określenia w przybliżeniu ile insuliny pozostało we wstrzykiwaczu.

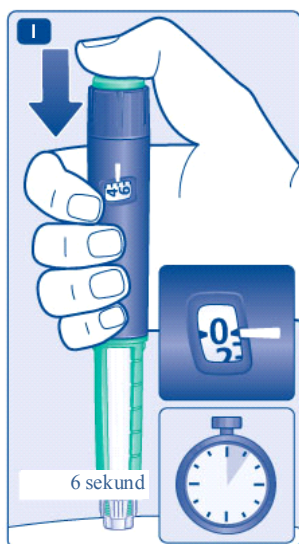
Można użyć okienka wskaźnika dawki, aby dokładnie określić ile insuliny pozostało – jeśli wstrzykiwacz zawiera mniej niż 80 jednostek: przekręcić pokrętko nastawiania dawki do zatrzymania. Liczba jednostek, która się zrówna ze wskaźnikiem w okienku wskaźnika dawki pokazuje ile jednostek pozostało.

- Nigdy nie używać kliknięć wstrzykiwacza do określenia **nastawionej** liczby jednostek. Tylko okienko wskaźnika dawki i wskaźnik pokażą dokładną liczbę jednostek.
- Nigdy nie używać skali ilości insuliny pozostałej we wkładzie do pomiaru dawki insuliny. Tylko okienko wskaźnika dawki i wskaźnik pokażą dokładną liczbę jednostek.

Wykonanie wstrzyknięcia

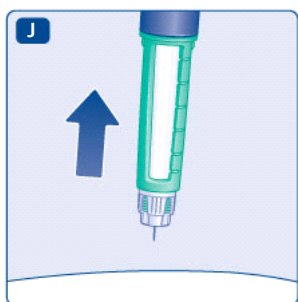
Należy upewnić się, iż otrzymuje się całą dawkę stosując właściwą technikę wykonania wstrzyknięcia.

- I Wbić igłę pod skórę zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki. Należy upewnić się, że okienko wskaźnika dawki jest widoczne. Wcisnąć przycisk podania dawki aż w okienku wskaźnika dawki pojawi się zero. Gdy cyfra 0 zrówna się ze wskaźnikiem będzie słyszalne lub wyczuwalne kliknięcie.
- Po pojawieniu się zera w okienku wskaźnika dawki zera, należy pozostawić igłę pod skórą, na **co najmniej 6 sekund**, aby mieć pewność podania całej dawki.



J Wyjąć igłę spod skóry.

Kropla insuliny może pojawić się na końcu igły. Jest to normalne i nie ma wpływu na podaną dawkę.

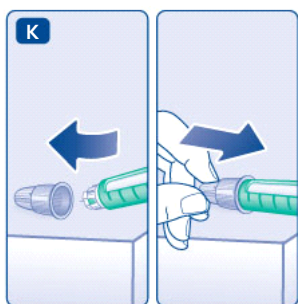


- Po każdym wstrzyknięciu należy zawsze usunąć i wyrzucić igłę, aby zapobiec zablokowaniu się igły. Jeśli igła jest zablokowana, **nie** otrzyma się całej dawki.

K Umieścić koniec igły w zewnętrznej osłonce leżącej na płaskiej powierzchni. Nie należy dotykać igły ani osłonki.

W momencie, gdy igła będzie całkowicie zasłonięta, ostrożnie przycisnąć do końca zewnętrzną osłonkę, a następnie odkręcić igłę. Ostrożnie ją wyrzucić i po każdym użyciu ponownie nałożyć nasadkę na wstrzykiwacz.

Zużyty wstrzykiwacz należy wyrzucić bez przykręconej igły, zgodnie z zaleceniami lekarza, pielęgniarki, farmaceuty lub lokalnych władz.



- Nigdy nie stosować kliknięć wstrzykiwacza do określenia **wstrzykniętej** liczby jednostek. Tylko okienko wskaźnika dawki i wskaźnik pokażą dokładną liczbę jednostek.

- Nigdy nie należy dotykać okienka wskaźnika dawki podczas wstrzyknięcia gdyż może to zablokować wstrzyknięcie.
- Nigdy nie należy ponownie nakładać wewnętrznej osłonki igły. Zmniejsza to ryzyko skażenia się igłą.
- Zawsze należy przechowywać wstrzykiwacz bez przykręconej igły. Zapobiega to zanieczyszczeniu, zakażeniu i wyciekowi insuliny i zapewnia dokładne dawkowanie.

Postępowanie ze wstrzykiwaczem Levemir FlexTouch

Wstrzykiwacz Levemir FlexTouch jest dokładny i bezpieczny w użyciu. Jednakże należy o niego dbać:

- Nie należy upuszczać wstrzykiwacza lub uderzać nim o twarde powierzchnie. Jeśli wstrzykiwacz został upuszczony lub podejrzewa się, że może działać nieprawidłowo, zawsze należy przykręcić nową jednorazową igłę i sprawdzić przepływ insuliny przed wykonaniem wstrzyknięcia.
- Nie należy ponownie napełniać wstrzykiwacza – jest on fabrycznie napełniony.
- Nie należy próbować naprawiać popsutego wstrzykiwacza ani rozkręcać na części.
- Należy chronić wstrzykiwacz przed kurzem, brudem i wszelkiego rodzaju płynami.
- Nie należy myć, moczyć ani smarować wstrzykiwacza. Jeśli konieczne czyścić ściereczką nasączoną łagodnym środkiem do dezynfekcji.
- Patrz punkt 5 “Jak przechowywać Levemir” w niniejszej ulotce, odnośnie informacji jak przechowywać wstrzykiwacz.
- Ważne informacje
- Zawsze należy mieć przy sobie dodatkowy Levemir FlexTouch na wypadek zgubienia lub uszkodzenia obecnie używanego. Należy także mieć nowe jednorazowe igły.
- Wstrzykiwacz i igły zawsze należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla innych, zwłaszcza dla dzieci.
- Igieł i leku Levemir FlexTouch nie wolno przekazywać innym osobom.
- Osoby sprawujące opiekę powinny zachować ogólne środki ostrożności podczas zdejmowania i zużytych usuwania igieł, aby wyeliminować ryzyko przypadkowego ukłucia się igłą.