

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levemir Penfill 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce
Levemir FlexPen 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru.
Levemir InnoLet 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru.
Levemir FlexTouch 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Levemir Penfill

1 ml roztoku obsahuje insulinum detemirum* 100 jednotek (ekvivalentní 14,2 mg). 1 zásobní vložka obsahuje 3 ml odpovídající 300 jednotkám.

Levemir FlexPen/Levemir Innolet/Levemir FlexTouch

1 ml roztoku obsahuje insulinum detemirum* 100 jednotek (ekvivalentní 14,2 mg). 1 předplněné pero obsahuje 3 ml odpovídající 300 jednotkám.

*Inzulin detemir je vyráběn rekombinantní DNA technologií v *Saccharomyces cerevisiae*.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Vodný roztok je čirý a bezbarvý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Levemir je indikován k léčbě diabetes mellitus u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 roku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Účinnost inzulínových analogů, včetně inzulínu detemir, se vyjadřuje v jednotkách, zatímco účinnost humánních inzulínů se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách. 1 jednotka inzulínu detemir odpovídá 1 mezinárodní jednotce humánního inzulínu.

Levemir může být použit samostatně jako bazální inzulín nebo v kombinaci s bolusovým inzulínem. Může být také používán v kombinaci s perorálními antidiabetiky a/nebo agonisty receptoru GLP-1.

Pokud je Levemir používán v kombinaci s perorálními antidiabetiky či pokud je přidáván k agonistům receptoru GLP-1, je doporučeno užívat Levemir jednou denně s počáteční dávkou 0,1–0,2 jednotky/kg nebo 10 jednotek **u dospělých pacientů**. Dávka přípravku Levemir má být upravena titrováním na základě individuálních potřeb pacienta.

Pokud jsou agonisté receptoru GLP-1 přidáváni k přípravku Levemir, doporučuje se snížit dávku přípravku Levemir o 20 %, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemie. Následně má být individuálně upraveno dávkování.

Pro individuální úpravu dávky jsou **pro dospělé** doporučovány dva následující titrační postupy:

Titrační postup pro dospělé s diabetem 2. typu

Průměrná SMPG* před snídaní	Úprava dávky přípravku Levemir
>10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8 jednotek
9,1–10,0 mmol/l (163–180 mg/dl)	+ 6 jednotek
8,1–9,0 mmol/l (145–162 mg/dl)	+ 4 jednotky
7,1–8,0 mmol/l (127–144 mg/dl)	+ 2 jednotky
6,1–7,0 mmol/l (109–126 mg/dl)	+ 2 jednotky
4,1–6,0 mmol/l (73–108 mg/dl)	Žádná změna dávky (cílová hodnota)
V případě jednoho měření SMPG	
3,1–4,0 mmol/l (56–72 mg/dl)	- 2 jednotky
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	- 4 jednotky

*Plasmatická koncentrace glukózy stanovená pacientem (Self-Monitored Plasma Glucose, SMPG)

Jednoduchý postup pro dospělé s diabetem 2. typu při provádění titrace pacientem

Průměrná SMPG* před snídaní	Úprava dávky přípravku Levemir
>6,1 mmol/l (>110 mg/dl)	+ 3 jednotky
4,4–6,1 mmol/l (80–110 mg/dl)	Žádná změna dávky (cílová hodnota)
<4,4 mmol/l (<80 mg/dl)	- 3 jednotky

*Plasmatická koncentrace glukózy stanovená pacientem (Self-Monitored Plasma Glucose)

Je-li Levemir užíván jako část inzulínového režimu bazal-bolus, má být podáván jednou nebo dvakrát denně v závislosti na pacientově potřebě. Dávkování přípravku Levemir má být upraveno individuálně.

Úprava dávky může být nutná, pokud pacienti podstupují zvýšenou fyzickou aktivitu, mění svou obvyklou dietu nebo během souběžného onemocnění.

Pokud si pacienti upravují dávku z důvodu zlepšení kontroly hladiny glukózy, musí být poučeni o tom, že je nutno si všimnout příznaků hypoglykemie.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥65 let)

Levemir může být používán staršími pacienty. Monitorování glukózy u starších pacientů má být intenzivnější a dávkování přípravku Levemir má být upraveno individuálně.

Porucha funkce ledvin a jater

Porucha funkce ledvin nebo jater může snížit pacientovu potřebu inzulínu.

Monitorování glukózy u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater má být intenzivnější a dávkování přípravku Levemir má být upraveno individuálně.

Pediatrická populace

Levemir lze používat u dospívajících a dětí ve věku od 1 roku (viz bod 5.1). Při převodu z bazálního inzulínu na Levemir je zapotřebí zvážit na individuálním základě snížení dávky bazálního a bolusového inzulínu, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4).

Monitorování glukózy u dětí a dospívajících má být intenzivnější a dávkování přípravku Levemir má být upraveno individuálně.

Bezpečnost a účinnost přípravku Levemir u dětí ve věku do 1 roku nebyla stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Přechod z jiných inzulínových léčivých přípravků

Při přechodu z jiných intermediárně nebo dlouhodobě působících inzulिनových léčivých přípravků může být nutná úprava dávky a načasování podávání (viz bod 4.4).

Během přechodu a několik týdnů poté je doporučeno důkladné monitorování glukózy (viz bod 4.4).

Je možné, že bude třeba upravit souběžnou antidiabetickou léčbu (dávku a/nebo načasování podávání perorálních antidiabetik nebo souběžně podávaných krátkodobě/rychle působících inzulिनových léčivých přípravků).

Způsob podání

Levemir je dlouhodobě působící inzulिनový analog používaný jako bazální inzulín. Levemir je určen pouze pro subkutánní podání. Levemir nesmí být podáván intravenózně, neboť to může vést k těžké hypoglykémii. Vyvarujte se také intramuskulárního podání. Levemir není určen pro použití v inzulिनových infuzních pumpách.

Levemir se aplikuje subkutánní injekcí do břišní stěny, stehna, horní části paže, oblasti deltového svalu nebo oblasti hýždí. Místa vpichu mají být vždy obměňována v rámci téže oblasti, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy (viz bod 4.4 a 4.8). Trvání účinku se bude lišit v závislosti na dávce, místě vpichu, prokrvení, teplotě a fyzické aktivitě. Injekce může být aplikována kdykoliv během dne, avšak každý den ve stejnou dobu. Pacientům, kteří vyžadují k optimalizaci hladiny glukózy v krvi dávkování dvakrát denně, může být večerní dávka podána večer nebo před spaním.

Podrobný návod k použití viz příbalová informace.

Levemir Penfill

Podání aplikátorem inzulínu

Levemir Penfill je určen k použití spolu s aplikátory Novo Nordisk a jehlami NovoFine nebo NovoTwist. Levemir Penfill je vhodný pouze pro subkutánní injekce aplikované pomocí pera pro opakované použití. Pokud je nutné podání pomocí stříkačky, je třeba použít injekční lahvičku.

Levemir FlexPen

Podání aplikátorem inzulínu FlexPen

Levemir FlexPen je předplněné, barevně značené pero, které je určeno k použití spolu s jednorázovými jehlami NovoFine nebo NovoTwist o délce do 8 mm. Dávky lze nastavit od 1 do 60 jednotek v přírůstcích po 1 jednotce. Levemir FlexPen je vhodný pouze pro subkutánní injekce. Pokud je nutné podání pomocí stříkačky, je třeba použít injekční lahvičku.

Levemir InnoLet

Podání aplikátorem inzulínu InnoLet

Levemir InnoLet je předplněné pero, které je určeno k použití spolu s jednorázovými jehlami NovoFine nebo NovoTwist o délce do 8 mm. Dávky lze nastavit od 1 do 50 jednotek v přírůstcích po 1 jednotce. Levemir InnoLet je vhodný pouze pro subkutánní injekce. Pokud je nutné podání pomocí stříkačky, je třeba použít injekční lahvičku.

Levemir FlexTouch

Podání aplikátorem inzulínu FlexTouch

Levemir FlexTouch je předplněné, barevně značené pero, které je určeno k použití spolu s jednorázovými jehlami NovoFine nebo NovoTwist o délce do 8 mm. Dávky lze nastavit od 1 do 80 jednotek v přírůstcích po 1 jednotce. Levemir FlexTouch je vhodný pouze pro subkutánní injekce. Pokud je nutné podání pomocí stříkačky, je třeba použít injekční lahvičku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před cestou mezi různými časovými pásmy se má pacient poradit s lékařem. Cestování mezi různými časovými pásmy může totiž znamenat, že pacient bude muset užívat inzulín a přijímat jídla v odlišných časech.

Hyperglykemie

Nedostatečné dávkování nebo přerušovaná léčba, zejména u diabetu 1. typu, může vést k hyperglykémii a diabetické ketoacidóze. První symptomy hyperglykemie se obvykle v průběhu hodin nebo dní stupňují. Mezi ně patří žízeň, zvýšená frekvence močení, nauzea, zvracení, ospalost, zarudlá suchá kůže, sucho v ústech, ztráta chuti k jídlu, či acetonový zápach dechu. U diabetu 1. typu mohou vést neléčené hyperglykemické stavy až k diabetické ketoacidóze, která je potenciálně letální.

Hypoglykemie

Vynechání jídla nebo neplánovaná namáhavá fyzická zátěž mohou vést k hypoglykémii. U dětí je třeba dbát na to, aby dávky inzulínu (zvláště v režimu bazál-bolus) odpovídaly příjmu jídla a fyzické aktivitě a tím bylo minimalizováno riziko hypoglykemie.

Hypoglykemie se může objevit, pokud je dávka inzulínu příliš vysoká ve vztahu k potřebě inzulínu. V případě hypoglykemie či v případě podezření na hypoglykémii nesmí být Levemir podán. Poté, co u pacienta dojde ke stabilizaci hladiny glukózy v krvi, má být zvážena úprava dávky (viz body 4.8 a 4.9).

Pacienti, kterým se regulace hladiny glukózy v krvi významně zlepšila, např. zintenzívněnou inzulínovou terapií, mohou upozorovat změnu v obvyklých varovných symptomech hypoglykemie a mají být o tom adekvátně informováni. U pacientů s dlouholetým diabetem mohou běžné varovné symptomy vymizet.

Souběžná nemoc, především infekce a horečnaté stavy, obvykle zvyšuje pacientovu potřebu inzulínu. Přidružené onemocnění ledvin, jater či onemocnění postihující nadledviny, podvěsek mozkový nebo štítnou žlázu může vyžadovat změny v dávce inzulínu.

Pokud je pacient převeden na jiný typ inzulínových léčivých přípravků, může dojít ke změně či potlačení časných varovných příznaků hypoglykemie oproti těm, které se u pacienta projevovaly u předchozího inzulínu.

Převedení z jiných inzulínových léčivých přípravků

Převod pacienta na jiný typ nebo značku inzulínu má probíhat pod přísným lékařským dozorem. Změny v síle, značce (výrobce), typu, původu (zvířecí inzulín, humánní inzulín či analog inzulínu) a/nebo metodě výroby (rekombinantní DNA versus inzulín ze zvířecích zdrojů) mohou vést k potřebě změnit dávkování. Pacienti převádění na přípravek Levemir z jiných typů inzulínu mohou vyžadovat změnu dávkování oproti jejich běžnému inzulínovému léčivému přípravku. Pokud je potřeba přizpůsobit dávkování, může k tomu dojít při první dávce nebo během prvních týdnů či měsíců.

Reakce v místě vpichu

Tak jako při každé léčbě inzulínem se mohou objevit reakce v místě vpichu, které se projevují bolestivostí, zarudnutím, kopřivkou, zánětem, modřinami, otoky a svěděním. Pravidelné obměňování injekčního místa v rámci jedné oblasti může napomoci tyto reakce omezit nebo jim zabránit. Reakce obvykle vymizí do několika dnů nebo týdnů. Ve vzácných případech si mohou reakce v místě vpichu vyžádat vysazení přípravku Levemir.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpíchnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhlá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykémii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antidiabetik.

Hypoalbuminemie

O pacientech s těžkou hypoalbuminémií jsou k dispozici jen omezené údaje. U těchto pacientů je doporučeno důkladné monitorování.

Kombinace přípravku Levemir s pioglitazonem

Pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulínem, byly hlášeny případy srdečního selhání a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik srdečního selhání. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu, pokud je zvažována léčba pioglitazonem v kombinaci s přípravkem Levemir. Pokud je tato kombinace použita, mají být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Pioglitazon má být vysazen, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků.

Zamezení náhodným záměnám/chybám v medikaci

Pacienti musí být poučeni, že mají před každou injekcí zkontrolovat štítek na inzulínu, aby se vyhnuli náhodné záměně přípravku Levemir za jiné inzulínové přípravky.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je známa řada léčivých přípravků, které ovlivňují metabolismus glukózy.

Následující látky mohou snížit pacientovu potřebu inzulínu:

Perorální antidiabetické léčivé přípravky, agonisté receptoru GLP-1, inhibitory monoaminoxidázy (MAO), beta-blokátory, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), salicyláty, anabolické steroidy a sulfonamidy.

Následující látky mohou zvýšit pacientovu potřebu inzulínu:

Perorální antikoncepce, thiazidy, glukokortikoidy, tyreoidální hormony, sympatomimetika, růstový hormon a danazol.

Betablokátoři mohou skrýt hypoglykemické symptomy.

Oktreotid/lanreotid může jak zvýšit, tak snížit potřebu inzulínu.

Alkohol může zesílit nebo snížit hypoglykemický účinek inzulínu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Použití přípravku Levemir u těhotných žen s diabetem bylo zkoumáno v klinickém hodnocení a v prospektivní neintervenci peregistrační studii bezpečnosti (viz bod 5.1.). Postmarketingové údaje u těhotných žen, které používají Levemir, s více než 4 500 výsledky těhotenství nenaznačují žádné

zvýšené riziko malformační nebo fetální/neonatální toxicity. Během těhotenství může být zvažována léčba přípravkem Levemir, pokud je to klinicky potřebné.

Všeobecně se doporučuje u těhotných žen s diabetem zvýšená kontrola a monitorování glukózy v krvi během těhotenství a při plánování těhotenství. Potřeba inzulínu obvykle v prvním trimestru klesá a zvyšuje se následně během druhého a třetího trimestru. Po porodu se potřeba inzulínu za normálních okolností rychle vrátí k hodnotám před těhotenstvím.

Kojení

Není známo, zda se inzulín detemir vylučuje do lidského mateřského mléka. Nepředpokládají se žádné metabolické účinky požitého inzulínu detemir na kojeného novorozence/dítě, protože inzulín detemir je jako peptid v lidském gastrointestinálním traktu rozložen na aminokyseliny.

Kojící ženy mohou vyžadovat úpravu dávkování inzulínu a diety.

Fertilita

Studie prováděné na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost pacienta koncentrovat se a reagovat může být narušena jako důsledek hypoglykemie. To může představovat riziko v situacích, kdy tato schopnost nabývá zvláštní důležitosti (např. řízení nebo obsluhování strojů).

Pacienti mají být upozorněni na to, aby byli opatrní a vyvarovali se řízení při hypoglykemii. To je obzvláště důležité u těch, kteří mají sníženou nebo chybějící citlivost vůči příznakům hypoglykemie nebo mají časté epizody hypoglykemie. Zda je vhodné řídit, má být za těchto okolností zváženo.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky pozorované u pacientů užívajících Levemir jsou především způsobené farmakologickým účinkem inzulínu. Celkový procentuální podíl léčených pacientů, u nichž se očekávají nežádoucí účinky, se odhaduje na 12 %.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem během léčby je hypoglykemie (viz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků).

Z klinických průzkumů je známo, že významná hypoglykemie, definovaná nutností intervence třetí strany, se vyskytuje zhruba u 6% pacientů léčených přípravkem Levemir.

Reakce v místě vpichu se během léčby přípravkem Levemir vyskytují častěji, než je tomu u humánních inzulínových přípravků. Tyto reakce zahrnují bolestivost, zarudnutí, kopřivku, zánět, modřiny, otoky a svědění v místě vpichu. Většina těchto reakcí v místě vpichu je nezávažných a přechodné povahy, tj. normálně během pokračující léčby vymizí, a to v několika dnech nebo týdnech.

Na počátku inzulínové léčby se mohou vyskytnout poruchy refrakce a edém. Tyto reakce jsou obvykle přechodné povahy. Rychlé zlepšení kontroly hladiny glukózy v krvi může být spojeno s akutní bolestivou neuropatií, která je obvykle reverzibilní. Intenzifikace inzulínové terapie s prudkým zlepšením glykemické kontroly může být spojena s přechodným zhoršením diabetické retinopatie, zatímco dlouhodobé zlepšení glykemické kontroly snižuje riziko progresu diabetické retinopatie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou založeny na údajích z klinických studií a jsou klasifikovány podle MedDRA frekvence výskytu a třídy orgánových systémů. Frekvence výskytu jsou definovány podle následující konvence: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému	Méně časté – alergické reakce, potenciálně alergické reakce, kopřivka, vyrážka, erupce*
	Velmi vzácné – anafylaktické reakce*
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté – hypoglykemie*
Poruchy nervového systému	Vzácné – periferní neuropatie (bolestivá neuropatie)
Poruchy oka	Méně časté – refrakční poruchy
	Méně časté – diabetická retinopatie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté – Lipodystrofie*
	Není známo – Kožní amyloidóza*†
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté – reakce v místě vpichu
	Méně časté – edém

* viz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků

† Nežádoucí účinky z postmarketingových zdrojů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Alergické reakce, potenciálně alergické reakce, kopřivka, vyrážka, erupce

Alergické reakce, potenciálně alergické reakce, kopřivka, vyrážka a erupce jsou méně časté, pokud je Levemir používán v režimu bazál-bolus. Pokud je však užíván v kombinaci s perorálními antidiabetiky, byl ve třech klinických studiích pozorován výskyt alergických reakcí a potenciálně alergických reakcí s frekvencí 2,2 %.

Anafylaktické reakce

Výskyt generalizovaných hypersenzitivních reakcí (včetně generalizované vyrážky, svědění, pocení, gastrointestinální nevolnosti, angioneurotického edému, dechových obtíží, palpitace a snížení krevního tlaku) je velmi vzácný, ale může být potenciálně život ohrožující.

Hypoglykemie

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je hypoglykemie. Může se objevit v případě, že dávka inzulínu je příliš vysoká oproti potřebě inzulínu. Těžká hypoglykemie může vést k bezvědomí a/nebo křečím a může vyústit v přechodné nebo trvalé poškození mozkové funkce nebo dokonce k úmrtí. Symptomy hypoglykemie se obvykle objevují náhle. Mohou zahrnovat studený pot, chladnou bledou pokožku, únavu, nervozitu nebo třes, úzkost, neobvyklou vyčerpanost nebo slabost, zmatenost, problémy s koncentrací, ospalost, přílišný hlad, změny vidění, bolest hlavy, nauzeu a palpitace.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipoatrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžná střídání místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předejít (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Na základě zdrojů z postmarketingového sledování a z klinických studií nenaznačují frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků pozorovaných u pediatrické populace jakékoliv rozdíly oproti širším zkušenostem v obecné diabetické populaci.

Další populační specifika

Na základě zdrojů z postmarketingového sledování a z klinických studií nenaznačují frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků pozorovaných u starších pacientů a u pacientů s poruchou funkce ledvin či jater jakékoliv rozdíly oproti širším zkušenostem v obecné populaci.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Přesnou nadměrnou dávku inzulínu nelze definovat, neboť hypoglykemie se může vyvíjet postupně přes jednotlivá stádia, pokud jsou podávány příliš vysoké dávky oproti pacientovým potřebám:

- Mírné hypoglykemické epizody se mohou léčit podáním glukózy nebo výrobků obsahujících cukr perorálně. Proto se doporučuje, aby měl diabetik vždy u sebe výrobky obsahující cukr.
- Těžké epizody hypoglykemie, kdy pacient upadl do bezvědomí, mohou být léčeny glukagonem (0,5 až 1 mg), aplikovaným nitrosvalově nebo subkutánně, školenou osobou, nebo glukózou podanou intravenózně kvalifikovaným zdravotníkem. Pokud pacient neodpovídá na glukagon do 10 až 15 minut, musí být podána glukóza intravenózně. Po dosažení vědomí je doporučováno podávat pacientovi uhlohydráty perorálně, aby se zabránilo relapsu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii diabetu. Inzuliny a analoga pro injekci, dlouhodobě působící: ATC kód: A10AE05.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Levemir je rozpustný dlouhodobě působící inzulínový analog s prodlouženým trváním účinku, který se používá jako bazální inzulín.

Účinek přípravku Levemir na snížení hladiny glukózy v krvi je způsoben usnadněným vychytáváním glukózy, které následuje po navázání inzulínu na receptory svalových a tukových buněk, a současnou inhibicí výdeje glukózy z jater.

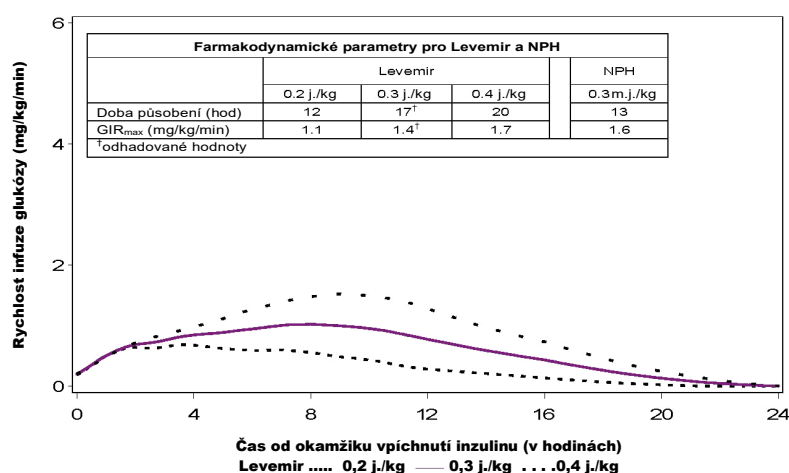
Profil působení přípravku Levemir v čase je statisticky významně méně variabilní, a proto lépe předvídatelný, než u inzulínu NPH (Neutral Protamine Hagedorn), jak je patrné z koeficientů intraindividuální variability (CV) u pacienta pro celkový a maximální farmakodynamický účinek (v tabulce 1).

Tabulka 1. Intraindividuální variabilita profilu působení přípravku Levemir a NPH u pacienta v čase

Farmakodynamický bod obratu	Levemir CV (%)	Inzulin NPH CV (%)
AUC _{GIR,0-24h} *	27	68
GIR _{max} **	23	46

*Plocha pod křivkou **Pro rychlost infuze glukózy $p < 0,001$ pro všechna srovnání s přípravkem Levemir

Prodloužený účinek přípravku Levemir je zprostředkován silným sdružováním molekul inzulínu detemir v místě vpichu a vazbou na albumin prostřednictvím postranních řetězců mastných kyselin. Inzulin detemir je ve srovnání s inzulínem NPH distribuován do periferních cílových tkání pomaleji. Tyto kombinované mechanismy prodloužení délky účinku poskytují lépe reprodukovatelný profil absorpce a účinku u inzulínu detemir ve srovnání s inzulínem NPH.



Obrázek 1 Profily účinku přípravku Levemir u pacientů s diabetem 1. typu

Trvání účinku je až 24 hodin v závislosti na dávce, což umožňuje podávání jednou až dvakrát denně. Pokud se podává dvakrát denně, nastane ustálený stav po podání 2–3 dávek. U dávek v intervalu 0,2–0,4 jednotky/kg (U/kg) dosáhne Levemir více než 50% svého maximálního účinku od 3–4 hodin do zhruba 14 hodin po podání dávky.

Proporcionalita dávky ve farmakodynamické odezvě (maximální účinek, trvání účinku, celkový účinek) je pozorována po subkutánním podání.

V dlouhodobých klinických studiích byla prokázána nižší variabilita hladin plazmatické glukózy nalačno mezi jednotlivými dny při léčbě přípravkem Levemir ve srovnání s inzulínem NPH.

Studie u pacientů s diabetem 2. typu léčených bazálním inzulínem v kombinaci s perorálními antidiabetiky prokázaly, že glykemická kontrola (HbA_{1c}) přípravkem Levemir je srovnatelná s inzulínem NPH a inzulínem glargin a je spojená s menším hmotnostním přírůstkem (viz tabulka 2 níže). Ve srovnávací studii s inzulínem glargin bylo možno podávat Levemir jednou nebo dvakrát denně, zatímco inzulín glargin byl podáván jednou denně. 55 % pacientů léčených přípravkem Levemir dokončilo léčbu trvající 52 týdnů v režimu dvou podání denně.

Tabulka 2. Změny v tělesné hmotnosti po inzulínové léčbě

Trvání studie	Levemir jednou denně	Levemir dvakrát denně	NPH inzulín	Inzulín glargin
20 týdnů	+0,7 kg		+1,6 kg	
26 týdnů		+1,2 kg	+2,8 kg	

52 týdnů	+2,3 kg	+3,7 kg		+4,0 kg
----------	---------	---------	--	---------

Ze studií hodnotících užívání perorálních antidiabetik vyplynulo, že při kombinované léčbě s přípravkem Levemir existuje nižší riziko lehkých nočních hypoglykemií ve srovnání s inzulinem NPH a to o 61-65 %.

Byla provedena otevřená randomizovaná klinická studie u pacientů s diabetes mellitus 2. typu, kteří nedosáhli cílových hodnot perorálními antidiabetiky. Klinická studie byla zahájena 12týdenním přípravným obdobím s kombinací liraglutidu s metforminem, během něhož 61 % pacientů dosáhlo $HbA_{1c} < 7\%$. U 39 % pacientů, kteří cílových hodnot nedosáhli, byla provedena randomizace tak, že jim buď byla přidána léčba přípravkem Levemir podávaným 1x denně nebo pokračovali s léčbou liraglutidem s metforminem po dobu 52 týdnů. Přidání přípravku Levemir se po 52 týdnech projevilo dalším snížením HbA_{1c} z 7,6 % na 7,1 %. Nedošlo k závažným hypoglykemickým příhodám. Závažná hypoglykemická příhoda je definována jako příhoda, kde pacient nebyl schopen zvládnout léčbu hypoglykemie sám a jestliže bylo nutno podat glukagon nebo intravenózně glukózu. Viz tabulka 3.

Tabulka 3. Data získaná z klinické studie - Levemir přidán k liraglutidu+metforminu

	Týden studie	Větev Levemir + liraglutid + metformin n=160	Větev liraglutid + metformin n=149	P-hodnota
Průměrná změna HbA_{1c} oproti výchozímu stavu (%)	Týdny 0–26	-0,51	+0,02	<0,0001
	Týdny 0–52	-0,50	0,01	<0,0001
Podíl pacientů, kteří dosáhli cílové hodnoty $HbA_{1c} < 7\%$ (%)	Týdny 0–26	43,1	16,8	<0,0001
	Týdny 0–52	51,9	21,5	<0,0001
Změna tělesné hmotnosti oproti výchozímu stavu (kg)	Týdny 0–26	-0,16	-0,95	0,0283
	Týdny 0–52	-0,05	-1,02	0,0416
Lehké hypoglykemické příhody (na pacienta a rok)	Týdny 0–26	0,286	0,029	0,0037
	Týdny 0–52	0,228	0,034	0,0011

Byla prováděna 26týdenní, dvojitě zaslepená, randomizovaná klinická studie u pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaných léčbou bazálním inzulínem s nebo bez metforminu za účelem stanovení účinnosti a bezpečnosti při přidání liraglutidu (v dávce 1,8 mg) oproti placebo. U pacientů s výchozí hodnotou $HbA_{1c} \leq 8,0\%$ byla dávka inzulínu snížena o 20 %, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemie. Následně si pacienti mohli titrovat dávku inzulínu až k dávkám nepřevyšujícím dávku před randomizací. Levemir byl použit jako bazální inzulín u 33 % pacientů (n=147) (97,3 % užívalo metformin). Přidání liraglutidu u těchto pacientů vedlo k většímu poklesu HbA_{1c} ve srovnání s přidáním placebo (na 6,93 % oproti 8,24 %), k výraznějšímu snížení plazmatické hladiny glukózy nalačno (na 7,20 mmol/l oproti 8,13 mmol/l) a k většímu hmotnostnímu úbytku (-3,47 kg oproti -0,43 kg). Výchozí hodnoty pro tyto parametry byly podobné u obou skupin. V obou skupinách byl pozorovaný počet lehkých hypoglykemických příhod podobný. V žádné skupině nebyly pozorovány závažné hypoglykemické příhody.

V dlouhodobých studiích u pacientů s diabetem 1. typu se při inzulínové terapii bazál-bolus přípravkem Levemir plazmatická hladina glukózy nalačno zlepšila ve srovnání s pacienty léčenými inzulínem NPH. Kontrola glykemie (HbA_{1c}) s přípravkem Levemir byla srovnatelná s inzulínem NPH, s menším rizikem nočních hypoglykemií a bez přidruženého přírůstku tělesné hmotnosti.

V klinických studiích užívajících inzulínovou terapii bazál-bolus byla celková míra hypoglykemie při aplikaci přípravku Levemir a inzulínu NPH podobná. Analýzy nočních hypoglykemií u pacientů s diabetem 1. typu prokázaly signifikantně nižší riziko méně závažné noční hypoglykemie (se schopností samoléčby potvrzené glukózou v kapilárách nižší než 2,8 nebo 3,1 mmol/l, pokud je vyjádřena jako glukóza v plazmě) oproti inzulínu NPH, přičemž u diabetu 2. typu nebyly pozorovány žádné rozdíly.

Při použití přípravku Levemir byl pozorován vznik protilátek. Neukázalo se však, že by tato skutečnost měla vliv na glykemickou kontrolu.

Těhotenství

V prospektivní neintervenční poregistrační studii bezpečnosti byly sledovány výsledky těhotenství u těhotných žen s diabetem 1. nebo 2. typu, které byly vystaveny působení přípravku Levemir (n = 727, 680 živě narozených dětí) nebo jiných bazálních inzulínů (n = 730, 668 živě narozených dětí).

Mezi přípravkem Levemir a jinými bazálními inzuliny nebyl u cílových parametrů malformace (indukovaný potrat v důsledku závažných vrozených vad, závažné vrozené vady nebo malé vrozené vady) pozorován statisticky významný rozdíl. Výsledky studie ukázaly, že přípravek Levemir není spojen s nadměrným rizikem nežádoucích výsledků těhotenství ve srovnání s jinými bazálními inzuliny u žen s již existujícím diabetem.

Levemir byl studován v otevřené randomizované kontrolované klinické studii, ve které byly těhotné ženy s diabetem 1. typu (n = 310) léčeny v režimu bazál-bolus buď přípravkem Levemir (n = 152) nebo inzulinem NPH (n = 158) jako bazálním inzulinem, v obou případech v kombinaci s přípravkem NovoRapid.

Ve 36. týdnu těhotenství (GW) byly výsledky u přípravku Levemir a inzulínu NPH srovnatelné (měřeno hodnotou HbA_{1c}) a snížení průměrného HbA_{1c} během těhotenství bylo podobné.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost přípravku Levemir byly studovány po dobu 12 měsíců ve třech randomizovaných kontrolovaných klinických studiích u dospívajících a dětí (n= celkem 1 045). Studie zahrnovaly celkem 167 dětí ve věku 1–5 let. Studie prokázaly, že kontrola glykemie (HbA_{1c}) při léčbě přípravkem Levemir je srovnatelná s inzulinem NPH a inzulinem degludek, pokud je Levemir podáván formou bazál-bolus terapie, při toleranci 0,4 %. Ve studii srovnávající Levemir s inzulinem degludek byl výskyt hyperglykemických příhod s ketoacidózou u přípravku Levemir významně vyšší (1,09 oproti 0,68 příhod na pacientorok léčby). Při léčbě přípravkem Levemir byl pozorován nižší hmotnostní přírůstek (SD skóre, hmotnost korigována na pohlaví a věk) v porovnání s inzulinem NPH.

Klinická studie zahrnující děti starší dvou let byla prodloužena o dalších 12 měsíců (byla získána data za celkem 24 měsíců) za účelem posoudit tvorbu protilátek po dlouhodobé léčbě přípravkem Levemir. Po počátečním nárůstu protilátek vůči inzulínu v průběhu prvního roku hladina protilátek vůči inzulínu během druhého roku poklesla na úroveň mírně vyšší, než byla před začátkem studie. Výsledky naznačují, že tvorba protilátek nemá negativní vliv na kontrolu glykemie a dávku přípravku Levemir.

Údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti pro dospívající pacienty s diabetes mellitus 2. typu byly extrapolovány z údajů pro děti, dospívající a dospělé pacienty s diabetes mellitus 1. typu a pro dospělé pacienty s diabetes mellitus 2. typu. Výsledky podporují použití přípravku Levemir u dospívajících pacientů s diabetes mellitus 2. typu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální sérová koncentrace je dosažena za 6 až 8 hodin po podání. Při podání dvakrát denně je dosaženo rovnovážného stavu sérových koncentrací po aplikaci 2–3 dávek. Variabilita v absorpci u pacientů je nižší u přípravku Levemir než u ostatních bazálních inzulínových preparátů. Absolutní biologická dostupnost inzulínu detemir při subkutánním podání je cca 60%.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem přípravku Levemir (cca 0,1 l/kg) značí, že v krvi cirkuluje vysoká frakce

inzulinu detemir.

Výsledky *in vitro* a *in vivo* studií vazeb na bílkoviny naznačují, že neexistuje klinicky relevantní interakce mezi inzulinem detemir a jinými léčivými přípravky, které se vážou na mastné kyseliny nebo proteiny.

Biotransformace

Odbourávání inzulinu detemir je podobné jako u humánního inzulinu; všechny vytvořené metabolity jsou inaktivní.

Eliminace

Terminální poločas po subkutánním podání je určen rychlostí absorpce z podkožní tkáně. Terminální poločas je 5 až 7 hodin v závislosti na dávce.

Linearita

Po subkutánním podání lze v terapeutickém rozmezí dávky sledovat proporcionalitu se sérovými koncentracemi (maximální koncentrace, stupeň absorpce).

Při podání jednorázové dávky přípravku Levemir 0,5 jednotky/kg s liraglutidem v dávce 1,8 mg pacientům s diabetem 2. typu nebyly v ustáleném stavu pozorovány žádné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce mezi liraglutidem a přípravkem Levemir.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let)

Není klinicky relevantní rozdíl ve farmakokinetice přípravku Levemir mezi staršími a mladými pacienty.

Porucha funkce ledvin a jater

Není klinicky relevantní rozdíl ve farmakokinetice přípravku Levemir mezi pacienty s poruchou funkce ledvin nebo jater a zdravými lidmi. Protože u těchto skupin pacientů nebyly provedeny rozsáhlé studie farmakokinetiky přípravku Levemir, doporučuje se u nich důkladně monitorovat glukózu v plazmě.

Pohlaví

Ve farmakokinetických vlastnostech přípravku Levemir neexistují žádné klinicky relevantní rozdíly mezi pohlavími.

Pediatriká populace

Farmakokinetické vlastnosti přípravku Levemir byly zkoumány u malých dětí (1–5 let), u dětí (6–12 let) a dospívajících (13–17 let) a byly srovnávány s dospělými s diabetem 1. typu. Ve farmakokinetických vlastnostech nebyly klinicky relevantní rozdíly mezi malými dětmi, dětmi, dospívajícími a dospělými.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Údaje o afinitě k receptorům a *in vitro* testy mitogenicity neodhalily žádný důkaz zvýšeného mitogenního potenciálu ve srovnání s humánním inzulinem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycerol
Fenol
Metakresol
Dihydrát zinkum-acetátu
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Léčivé látky přidané k přípravku Levemir mohou způsobit odbourávání inzulínu detemir, např. léčivé přípravky obsahující thioly nebo siřičitany. Levemir se nemá přidávat do infuzních roztoků. Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Před otevřením: 30 měsíců.

Během používání, nebo pokud Levemir nosíte jako zásobní: přípravek smí být uchováván maximálně 6 týdnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

Před otevřením: uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Neuchovávejte v blízkosti chladicího zařízení. Chraňte před mrazem.

Levemir Penfill

Během používání, nebo pokud Levemir nosíte jako zásobní: uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před chladem. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte zásobní vložku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Levemir FlexPen/Levemir FlexTouch

Během používání, nebo pokud Levemir nosíte jako zásobní: uchovávejte při teplotě do 30 °C. Lze uchovávat v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte pero uzavřené uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Levemir InnoLet

Během používání, nebo pokud Levemir nosíte jako zásobní: uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před chladem. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte pero uzavřené uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Levemir Penfill

3 ml roztoku v zásobní vložce (sklo třídy I), s pístem (bromobutyl) a pryžovou zátkou (bromobutyl/polyisopren).

Velikost balení po 1, 5 a 10 zásobních vložkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Levemir FlexPen

3 ml roztoku v zásobní vložce (sklo třídy I), s pístem (bromobutyl) a pryžovou zátkou (bromobutyl/polyisopren), obsažené v jednorázovém multidávkovacím předplněném peru zhotoveném z polypropylenu.

Velikosti balení jsou 1 předplněné pero (včetně jehel nebo bez jehel), 5 (bez jehel) a 10 (bez jehel) předplněných per. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Levemir InnoLet

3 ml roztoku v zásobní vložce (sklo třídy I), s pístem (bromobutyl) a pryžovou zátkou (bromobutyl/polyisopren), obsažené v jednorázovém multidávkovacím předplněném peru zhotoveném z polypropylenu.

Velikosti balení po 1, 5 a 10 předplněných perech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Levemir FlexTouch

3 ml roztoku v zásobní vložce (sklo třídy I), s pístem (bromobutyl) a pryžovou zátkou (bromobutyl/polyisopren), obsažené v jednorázovém multidávkovacím předplněném peru zhotoveném z polypropylenu.

Velikosti balení jsou 1 předplněné pero (včetně jehel nebo bez jehel), 5 (bez jehel) nebo skupinové balení 2 x 5 (bez jehel) předplněných per o objemu 3 ml. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zjistíte, že roztok není čirý, bezbarvý a vodný.

Levemir, který byl zmražen, nesmí být použit.

Pacient má být poučen, aby po každé aplikaci zlikvidoval jehlu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Jehly, zásobní vložky a předplněná pera nesmí být s nikým sdíleny.

Zásobní vložka se nesmí znovu naplňovat.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Levemir Penfill

EU/1/04/278/001

EU/1/04/278/002

EU/1/04/278/003

Levemir FlexPen

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

Levemir InnoLet

EU/1/04/278/007

EU/1/04/278/008

EU/1/04/278/009

Levemir FlexTouch

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. června 2004

Prodloužení registrace: 16. dubna 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

04/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>