

І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВЕМІР® ФЛЕКСПЕН®

(LEVEMIR® FLEXPEN®)

Склад:

діюча речовина: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 ОД ($\approx 14,2$ мг) інсуліну детемір (рДНК)*;

1 попередньо наповнена шприц-ручка містить 3 мл, що еквівалентно 300 ОД;

1 одиниця (ОД) інсуліну детемір відповідає 1 МО людського інсуліну;

допоміжні речовини: гліцерин; фенол; метакрезол; цинку ацетат, дигідрат; натрію гідрофосфат, дигідрат; натрію хлорид; кислота хлористоводнева розбавлена, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

* Вироблений за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae*.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний, нейтральний розчин.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що використовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги для ін'єкцій, тривало діючі.

Код АТХ А10А Е05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левемір® ФлексПен® – розчинний аналог базального інсуліну з пролонгованим профілем дії, який застосовується як базальний інсулін.

Цукрознижувальний ефект препарату полягає в сприянні поглинанню глюкози тканинами після зв'язування інсуліну з рецепторами м'язових і жирових клітин, а також в одночасному пригніченні виділення глюкози з печінки.

Профіль часу дії препарату Левемір® ФлексПен® статистично значно менш варіативний, ніж інсуліну нейтрального протаміну Хагедорна (НПХ-інсулін).

Пролонгована дія препарату зумовлена тісним взаємозв'язком молекул інсуліну детемір у місцях ін'єкцій і приєднанням до них альбуміну через бічний ланцюг жирної кислоти. Порівняно з інсуліном НПХ, інсулін детемір повільніше розподіляється в периферичних тканинах-мішенях. Цей комбінований механізм пролонгації дії зумовлює більш передбачуване всмоктування і профіль дії препарату Левемір® ФлексПен®, ніж інсуліну НПХ.

-
-
-
-



Швидкість введення глюкози (мг/кг/хв)	Показники фармакодинаміки препарату Левемір® ФлексПен® та інсуліну нейтрального протаміну Хагедорна (НПХ-інсулін)				
	Левемір® ФлексПен®				НПХ-інсулін
	0,2 ОД/кг	0,3 ОД/кг	0,4 ОД/кг		0,3 ОД/кг
	Тривалість дії (годин)	12	17 [†]	20	13
	GIR _{max} (мг/кг/хв)	1,1	1,4 [†]	1,7	1,6
† розрахункові значення					

Дія препарату триває до 24 годин залежно від дози, що дає можливість обмежуватися однією чи двома ін'єкціями на добу. При введенні двічі на добу стабілізації глікемії можна досягти після 2-3 ін'єкцій. При введенні препарату Левемір® ФлексПен® із розрахунку 0,2-0,4 ОД/кг маси тіла більше 50 % максимального ефекту досягається протягом 3-4 годин і триває приблизно 14 годин після ін'єкції.

Після підшкірного введення препарату фармакологічний ефект (максимальний ефект, тривалість дії, загальний ефект) пропорційний дозі препарату.

У ході довгострокових клінічних досліджень застосування препарату Левемір® ФлексПен® забезпечувало менші повсякденні коливання рівня глюкози натще порівняно з інсуліном НПХ.

За даними досліджень, проведених за участю хворих на діабет II типу, які застосовували базальний інсулін у комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами, ефективність контролю глікемії (HbA_{1c}) при застосуванні препарату Левемір® ФлексПен® є порівнянною з ефективністю інсуліну НПХ та інсуліну гларгін, при цьому спостерігається менший приріст маси тіла (табл. 1).

Таблиця 1

Зміна маси тіла після лікування інсуліном

Тривалість дослідження	Інсулін детемір один раз на добу	Інсулін детемір два рази на добу	НПХ-інсулін	Інсулін гларгін
20 тижнів	0,7 кг		1,6 кг	
26 тижнів		1,2 кг	2,8 кг	
52 тижні	2,3 кг	3,7 кг		4,0 кг

У групі хворих, які одержували комбіноване лікування цукрознижувальними засобами та препаратом Левемір® ФлексПен®, випадки гіпоглікемії в нічні години спостерігалися на 61-65 % рідше порівняно з прийомом інсуліну НПХ.

Відкрите рандомізоване клінічне дослідження, проведене за участю хворих на цукровий діабет II типу, які за допомогою пероральних протидіабетичних препаратів не досягли цільового рівня контролю глікемії, було розпочато з 12-тижневого підготовчого періоду, під час якого хворі одержували ліраглутид метформін. Наприкінці цього періоду у 61 % хворих рівень HbA_{1c} знизився <7 %. 39 % хворих, які не досягли цільового рівня HbA_{1c} , було розподілено на дві групи: перша додатково один раз на добу одержувала Левемір® ФлексПен® (n=160), а друга продовжувала лікування комбінацією ліраглутид метформін (n=149). Лікування обох груп тривало 52 тижні.

Додавання препарату Левемір® ФлексПен® після 52 тижнів сприяло подальшому зниженню рівня HbA_{1c} від 7,6 до 7,1 %. При цьому не було зареєстровано випадків тяжкої гіпоглікемії. Тяжкою гіпоглікемією визначали стан, коли хворий не здатний самостійно надати собі допомогу і коли необхідно вводити глюкагон або внутрішньовенно глюкозу (табл. 2).

Таблиця 2

Дані клінічного дослідження: додавання препарату Левемір® ФлексПен® до комбінації ліраглутид метформін

Показник	Тижні дослідження	Рандомізовано Левемір® ФлексПен® ліраглутид метформін N = 160	Рандомізовано Ліраглутид метформін N = 149	P
Середня зміна HbA _{1c} від вихідного рівня, %	0-26	-0,51	0,02	<0,0001
	0-52	-0,50	0,01	<0,0001
Частка хворих, які досягли цільового рівня HbA _{1c} <7 %, %	0-26	43,1	16,8	<0,0001
	0-52	51,9	21,5	<0,0001
Зміна маси тіла від вихідного рівня, кг	0-26	-0,16	-0,95	0,0283
	0-52	-0,05	-1,02	0,0416
Випадки легкої гіпоглікемії, випадків на пацієнто-рік	0-26	0,286	0,029	0,0037
	0-52	0,228	0,034	0,0011

У 26-тижневому подвійно сліпому рандомізованому клінічному дослідженні вивчалися ефективність і безпека додавання ліраглутиду (в дозі 1,8 мг) порівняно з плацебо для хворих на цукровий діабет II типу з неадекватним контролем захворювання при застосуванні базального інсуліну з/без метформіну. Дозу інсуліну зменшували на 20 % пацієнтам з початковим HbA_{1c} ≤8,0 % з метою мінімізації ризику гіпоглікемії. В подальшому пацієнтам дозволялося титрувати дозу інсуліну до такої, що не перевищувала їхню дозу інсуліну перед рандомізацією. Левемір® ФлексПен® застосовували як базальний інсулін 33 % пацієнтів (n=147) (97,3 % пацієнтів застосовували метформін). У цих пацієнтів додавання ліраглутиду призвело до більшого зниження HbA_{1c} порівняно з плацебо (до 6,93 % проти 8,24 %), до більшого зниження глюкози в сироватці крові натще (до 7,2 ммоль/л проти 8,13 ммоль/л) і до більшого зниження маси тіла (-3,47 кг проти -0,43 кг). Вихідні рівні цих показників були однаковими в обох групах. Кількість легких гіпоглікемій була подібна, і не було зареєстровано випадків тяжкої гіпоглікемії в обох групах.

При дослідженні ефективності тривалого (³ 6 місяців) лікування хворих на цукровий діабет I типу оптимізація контролю глікемії (за даними рівня глюкози в крові натще і HbA_{1c}) при застосуванні препарату Левемір® ФлексПен® виявлялася досконалішою порівняно із введенням інсуліну НПХ як базально-болюсної терапії. При цьому у хворих не збільшувалася маса тіла і знижувався ризик виникнення гіпоглікемії під час нічного сну. Після введення препарату Левемір® ФлексПен® профіль концентрації глюкози в нічні години більш безпечний, ніж після введення інсуліну НПХ, що зумовлювало зменшення ризику розвитку гіпоглікемії.

На тлі застосування препарату Левемір® ФлексПен® траплялися випадки розвитку антитіл,

однак це жодним чином не впливало на контроль глікемії.

Вагітність

У проспективному післяреєстраційному неінтервенційному дослідженні з безпеки спостерігалися результати вагітності. У дослідженні брали участь вагітні жінки з цукровим діабетом 1-го або 2-го типу, яких лікували препаратом Левемір® ФлексПен® (n 727, 680 новонароджених немовлят) або іншими базальними інсулінами (n 730, 668 новонароджених немовлят).

Не спостерігалось статистично значущої різниці між лікарським засобом Левемір® ФлексПен® та іншими базальними інсулінами щодо кінцевої точки – вади розвитку (штучне переривання вагітності через великі вроджені вади розвитку, великі вроджені вади розвитку або незначні вроджені вади розвитку). Результати дослідження показали, що застосування препарату Левемір® ФлексПен® у жінок з уже наявним раніше цукровим діабетом не пов'язано з підвищеним ризиком несприятливих результатів вагітності у порівнянні з таким при застосуванні інших базальних інсулінів.

Ефективність препарату Левемір® ФлексПен® було оцінено у ході відкритого рандомізованого клінічного дослідження, проведеного за участю вагітних жінок, хворих на цукровий діабет I типу (n = 310). Одна група жінок (n = 152) у базально-болюсному режимі одержувала Левемір® ФлексПен®, а друга (n = 158) – як базальний інсулін одержувала НПХ-інсулін. Обидві групи одержували препарат у комбінації з лікарським засобом НовоРapid®.

На 36 тижні гестації Левемір® ФлексПен® не гірше за НПХ-інсулін знижував рівень HbA_{1c} у крові, а зниження середнього значення HbA_{1c} протягом вагітності було подібним.

Діти

Ефективність та безпеку препарату Левемір® ФлексПен® досліджували протягом 12 місяців у ході трьох рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, проведених за участю дітей та підлітків (загалом 1045 осіб); у дослідженнях брали участь 167 дітей віком 1–5 років. Дослідження показали, що ефективність контролю глікемії (за рівнем HbA_{1c}) при лікуванні препаратом Левемір® ФлексПен® у базально-болюсному режимі порівнянна з такою при лікуванні НПХ-інсуліном та інсуліном деглюдек. Під час дослідження лікарського засобу Левемір® ФлексПен® та інсуліну деглюдек частота гіперглікемічних епізодів з кетозом була достовірно вищою при застосуванні препарату Левемір® ФлексПен®: 1,09 та 0,68 епізоду на пацієнто-рік експозиції відповідно. Крім того, при лікуванні препаратом Левемір® ФлексПен® відзначено менший приріст маси тіла (SD; маса тіла, скоректована за віком та статтю), ніж при застосуванні НПХ-інсуліну.

Для оцінки можливості утворення антитіл при тривалому лікуванні препаратом Левемір® ФлексПен® у дітей (понад 2 роки) дослідження було подовжене ще на 12 місяців (усього 24 дитини). Після підвищення рівня антитіл до інсуліну протягом першого року лікування препаратом Левемір® ФлексПен® їхня концентрація протягом другого року лікування знизилася до рівня, який дещо перевищував такий до початку лікування. Одержані результати вказують на те, що утворення антитіл не має негативного впливу на ефективність контролю глікемії та величину дози препарату Левемір® ФлексПен®.

Ефективність та безпека для підлітків з цукровим діабетом II типу визначалися за даними досліджень за участю дітей, підлітків та дорослих з цукровим діабетом I типу та дорослих з цукровим діабетом II типу. Результати підтверджують можливість застосування лікарського

засобу Левемір® ФлексПен® підліткам з цукровим діабетом II типу.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Максимальна концентрація в сироватці крові досягається через 6–8 годин після введення. При введенні два рази на добу стабілізація глікемії досягається після 2–3 ін'єкцій. Індивідуальна варіативність інтенсивності всмоктування препарату Левемір® ФлексПен® менша, ніж інших базальних препаратів інсуліну.

Абсолютна біодоступність інсуліну детемір при підшкірному введенні становить приблизно 60 %.

Розподіл. Об'єм розподілу препарату Левемір® ФлексПен® (приблизно 0,1 л/кг) свідчить про те, що значна частка інсуліну детемір циркулює в крові.

Дані досліджень зв'язування з білками *in vitro* та *in vivo* свідчать про відсутність клінічно значущої взаємодії інсуліну детемір із жирними кислотами або з іншими зв'язаними з білками лікарськими засобами.

Метаболізм. Розпад препарату Левемір® ФлексПен® відбувається так само, як і людського інсуліну; усі метаболіти, що утворилися, не мають біологічної активності.

Елімінація. Тривалість кінцевого періоду напіввиведення після підшкірного введення залежить від швидкості всмоктування у підшкірній клітковині. Вона становить 5–7 годин залежно від дози.

Лінійність. Після підшкірного введення концентрація у сироватці крові пропорційна введеній дозі препарату (максимальна концентрація, інтенсивність всмоктування). Відмінностей у значеннях показників фармакокінетики препарату Левемір® ФлексПен® залежно від статі пацієнта не виявлено.

У хворих на цукровий діабет II типу не відзначалося фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії між ліраглутидом та препаратом Левемір® ФлексПен® при введенні препарату Левемір® ФлексПен® у разовій дозі 0,5 ОД/кг та ліраглутиду у дозі 1,8 мг у рівноважному стані.

Особливі групи хворих. Фармакокінетику лікарського засобу Левемір® ФлексПен® досліджували у дітей молодшого віку (1–5 років), дітей старшого віку (6–12 років) та підлітків (13–17 років) і порівнювали з даними дорослих, хворих на цукровий діабет I типу. При цьому клінічно значущих відмінностей фармакокінетики у дітей молодшого віку, дітей старшого віку, підлітків та дорослих виявлено не було. Також не було виявлено розходжень фармакокінетики препарату Левемір® ФлексПен® у літніх і молодих осіб, у хворих із порушеннями функції нирок і печінки і здорових добровольців.

Клінічні характеристики.

Показання. Левемір® ФлексПен® призначений для лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року.

Протипоказання. Підвищена чутливість до інсуліну детемір або до будь-якого інгредієнта препарату (див. розділ «Допоміжні речовини»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Як відомо, ряд лікарських засобів впливає на обмін глюкози, що слід враховувати при визначенні дози інсуліну.

Лікарські засоби, які можуть знижувати потребу в інсуліні

Пероральні цукрознижувальні засоби, агоністи рецепторів ГПП-1, інгібітори моноаміноксидази, неселективні b-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, саліцилати, анаболічні стероїди та сульфонаміди.

Лікарські засоби, які можуть підвищувати потребу в інсуліні

Пероральні контрацептиви, тіазиди, глюкокортикоїди, тиреоїдні гормони, симпатоміметики, гормон росту і даназол.

b-блокатори можуть маскувати симптоми гіпоглікемії.

Октреотид/ланреотид може як підвищувати, так і знижувати потребу в інсуліні.

Алкоголь може посилювати або послаблювати гіпоглікемічний ефект інсуліну.

Особливості застосування.

Перед подорожуванням зі зміною часових поясів хворим слід отримати консультацію лікаря, оскільки при цьому може змінюватися графік ін'єкцій інсуліну і вживання їжі.

Гіперглікемія

Неадекватне дозування або припинення лікування (особливо при цукровому діабеті I типу) може призвести до гіперглікемії та діабетичного кетоацидозу. Зазвичай перші симптоми гіперглікемії розвиваються поступово, протягом кількох годин або діб. Вони включають відчуття спраги, часте сечовипускання, нудоту, блювання, сонливість, почервоніння і сухість шкіри, сухість у роті, втрату апетиту, а також запах ацетону у повітрі, що видихається.

При цукровому діабеті I типу гіперглікемія, що не лікується, призводить до діабетичного кетоацидозу, який потенційно є смертельно небезпечним.

Гіпоглікемія

Пропуски вживання їжі або непередбачене інтенсивне фізичне навантаження можуть призвести до гіпоглікемії.

У дітей необхідно слідкувати за відповідністю дози інсуліну (особливо при застосуванні базально-болюсного режиму) кількості спожитої їжі, фізичному навантаженню для мінімізації ризику гіпоглікемії.

Гіпоглікемія може виникнути, коли доза інсуліну істотно перевищує потребу хворого у ньому (див. розділи «Передозування», «Побічні реакції»).

Левемір® ФлексПен® не слід вводити при гіпоглікемії або якщо є підозра, що у пацієнта розвивається гіпоглікемія. Після стабілізації рівня глюкози в крові слід розглянути необхідність корегування дози препарату.

Хворі, у яких істотно поліпшився контроль рівня глюкози в крові завдяки інтенсивній інсулінотерапії, можуть відзначити зміни звичних симптомів-провісників гіпоглікемії, про що їх слід завчасно попередити. Звичні симптоми-провісники можуть зникнути у хворих, які довго хворіють на цукровий діабет.

Супутні захворювання, особливо інфекції та гарячкові стани, зазвичай підвищують потребу хворого в інсуліні. Необхідність зміни дози інсуліну може виникати при супутніх захворюваннях, що уражують нирки, печінку, надниркові залози, гіпофіз або щитовидну залозу.

При переведенні хворих на інші типи інсуліну ранні симптоми-провісники гіпоглікемії можуть змінитися або стати менш вираженими порівняно з прийомом попереднього препарату інсуліну.

Переведення з інших препаратів інсуліну

Переведення хворого на інший тип або вид інсуліну відбувається під суворим медичним контролем. Зміна концентрації, виду (виробника), типу, походження інсуліну (інсулін тваринного походження, людський інсулін або аналог людського інсуліну) і/або методу виробництва (рДНК технології або інсулін тваринного походження) може зумовити необхідність корекції дози інсуліну. При переведенні хворого на ін'єкції препарату Левемір® ФлексПен® може виникнути потреба змінити звичну дозу інсуліну. Необхідність підбору дози може виникнути як при першому введенні нового препарату, так і протягом перших кількох тижнів або місяців його застосування.

Реакції у місці ін'єкції

При застосуванні препаратів інсуліну можливий розвиток реакцій у місці введення у вигляді болю, почервоніння, свербіжу, кропив'янки, синців, набряку та запалення. Постійна зміна місця ін'єкції може знизити частоту або запобігти розвитку цих реакцій. Реакції зазвичай проходять через кілька днів або тижнів. Рідко зміни в місцях ін'єкції можуть потребувати відміни препарату Левемір® ФлексПен®.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

Пацієнти мають пройти інструктаж щодо необхідності постійної зміни місця ін'єкції для зменшення ризику розвитку ліподистрофії та амфілоїдозу шкіри. У разі здійснення ін'єкцій у місця з зазначеними реакціями існує потенційний ризик відстроченого всмоктування інсуліну та погіршення глікемічного контролю. Повідомлялося про випадки гіпоглікемії після раптової зміни такого місця ін'єкції на інше, не уражене. Рекомендовано проводити моніторинг глюкози крові після зміни місця ін'єкції з ураженого на не уражене та корекцію дози протидіабетичних лікарських засобів.

Гіпоальбумінемія

Дані про застосування препарату хворим із тяжкою гіпоальбумінемією обмежені. Рекомендується ретельний моніторинг стану цих пацієнтів.

Комбінація Левемір® ФлексПен® з піоглітазон

При застосуванні піоглітазон у комбінації з інсуліном повідомлялося про випадки розвитку застійної серцевої недостатності, особливо у хворих із факторами ризику розвитку застійної серцевої недостатності. Це варто враховувати при призначенні лікування комбінацією піоглітазон з інсуліном. При комбінованому застосуванні цих препаратів пацієнти повинні перебувати під спостереженням лікаря щодо розвитку ознак та симптомів застійної серцевої недостатності, збільшення маси тіла та виникнення набряку. У разі будь-якого погіршення функції серця лікування піоглітазоном слід припинити.

Левемір® ФлексПен® містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг), тому лікарський засіб можна вважати таким, що не містить натрію.

Відстежування

З метою покращення відстежування біологічних лікарських засобів назву та номер серії препарату, що вводиться, потрібно чітко записати.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Застосування препарату Левемір® ФлексПен® вагітним жінкам з цукровим діабетом досліджувалося в ході клінічних досліджень та в проспективному післяреєстраційному неінтервенційному дослідженні з безпеки (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»). Дані отримано після випуску препарату на ринок. У вагітних жінок, які отримували Левемір® ФлексПен® (більше ніж 4500 результатів вагітності), застосування препарату не вказувало на будь-яке підвищення ризику вад розвитку плода та не чинило токсичної дії на плід та новонародженого. Лікування препаратом Левемір® ФлексПен® можна розглянути під час вагітності, якщо це клінічно необхідно.

Рекомендується посилити контроль за лікуванням вагітних, хворих на цукровий діабет, протягом усього періоду вагітності, а також при підозрі на вагітність. Потреба в інсуліні зазвичай знижується у першому триместрі вагітності та істотно зростає у другому та третьому триместрах. Після пологів потреба в інсуліні швидко повертається до вихідного рівня.

Період годування груддю

Невідомо, чи екскретується інсулін детемір у грудне молоко. Не слід очікувати будь-якого впливу на новонародженого, тому що у травному тракті дитини інсулін детемір як пептид перетравлюється до амінокислот.

У період годування груддю може виникнути необхідність корекції дози інсуліну та дієти.

Фертильність

Дослідження на тваринах не виявили шкідливого впливу на здатність до запліднення.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Реакція хворого та його здатність концентрувати увагу можуть бути порушені при гіпоглікемії. Це може стати фактором ризику у ситуаціях, коли ці здатності набувають особливого значення (наприклад при керуванні автомобілем або роботі з механізмами).

Хворим слід рекомендувати вжити заходів з профілактики гіпоглікемії перед тим, як сідати за кермо. Це особливо важливо для хворих, у яких ослаблені чи відсутні симптоми-провісники гіпоглікемії або епізоди гіпоглікемії виникають часто. За таких обставин варто зважити доцільність керування автомобілем взагалі.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Левемір® ФлексПен® – розчинний аналог базального інсуліну з пролонгованою дією (до 24 годин).

Порівняно з іншими препаратами інсулінів, базально-болюсна терапія із застосуванням препарату Левемір® ФлексПен® не спричиняє збільшення маси тіла. Зниження ризику нічної гіпоглікемії порівняно з НПХ-інсуліном дає змогу проводити більш інтенсивне титрування для досягнення цільових рівнів глюкози в крові у складі базально-болюсної терапії.

Левемір® ФлексПен® забезпечує кращий контроль глікемії за показником рівня глюкози в плазмі крові натще порівняно з НПХ-інсуліном.

Сила дії аналогів інсуліну, в тому числі інсуліну детемір, виражається в одиницях, тоді як сила дії людського інсуліну виражається в міжнародних одиницях. 1 одиниця інсуліну детемір відповідає 1 міжнародній одиниці людського інсуліну.

Левемір® ФлексПен® можна застосовувати окремо як базальний інсулін або у комбінації з болюсним інсуліном. Препарат також можна застосовувати із пероральними цукрознижувальними засобами і/або агоністами рецепторів ГПП-1.

У комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами або при додаванні до агоністів рецепторів ГПП-1 у дорослих пацієнтів рекомендується починати лікування препаратом Левемір® ФлексПен® із введення 0,1-0,2 одиниць/кг маси тіла або 10 одиниць один раз на добу. Дозу препарату слід підбирати залежно від потреби хворого.

При додаванні агоністів рецепторів ГПП-1 до препарату Левемір® ФлексПен® рекомендовано знизити дозу препарату на 20% для зниження ризику гіпоглікемії. Згодом, дозу препарату слід пристосовувати до потреб хворого.

При індивідуальному підборі доз у дорослих рекомендується використовувати два наступні керівництва:

Таблиця 4

Титрування для дорослих з цукровим діабетом II типу

Середні показники рівня глюкози в крові при самостійному вимірюванні перед сніданком	На скільки змінюється доза препарату Левемір® ФлексПен®
> 10,0 ммоль/л (180 мг/дл)	8 одиниць
9,1-10,0 ммоль/л (163-180 мг/дл)	6 одиниць
8,1-9,0 ммоль/л (145-162 мг/дл)	4 одиниці
7,1-8,0 ммоль/л (127-144 мг/дл)	2 одиниці
6,1-7,0 ммоль/л (109-126 мг/дл)	2 одиниці
4,1-6,0 ммоль/л (73-108 мг/дл)	Доза не змінюється
У разі одноразового самостійного вимірювання рівня глюкози в крові	
3,1-4,0 ммоль/л (56-72 мг/дл)	- 2 одиниці
< 3,1 ммоль/л (< 56 мг/дл)	- 4 одиниці

Таблиця 5

Рекомендації для дорослих з цукровим діабетом II типу при самостійному титруванні

Середні показники рівня глюкози в крові при самостійному вимірюванні перед сніданком	На скільки змінюється доза препарату Левемір® ФлексПен®
> 6,0 ммоль/л (108 мг/дл)	3 одиниці
4,0-6,0 ммоль/л (72-108 мг/дл)	Доза не змінюється
< 4,0 ммоль/л (72 мг/дл)	- 3 одиниці

У разі коли Левемір® ФлексПен® є компонентом базально-болюсного режиму інсулінотерапії, його вводять один або два рази на добу залежно від потреби хворого.

Дозу препарату підбирають індивідуально.

Залежно від потреб хворого Левемір® ФлексПен® вводять один або два рази на добу. Для хворих, які для оптимізації контролю глікемії мають потребу в дворазовому введенні препарату, вечірню дозу слід вводити перед вечерею чи перед сном. Необхідність підбору дози може виникнути при підвищених фізичних навантаженнях, зміні звичного режиму харчування та виникненні супутніх захворювань.

При підборі дози з метою поліпшення контролю глюкози, пацієнтам слід рекомендувати пам'ятати про ознаки гіпоглікемії.

-

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Левемір® ФлексПен® можна застосовувати пацієнтам літнього віку. Пацієнтам літнього віку слід проводити більш ретельний моніторинг рівня глюкози в крові та індивідуально підбирати дозу препарату.

Порушення функції нирок та печінки

Порушення функції нирок або печінки можуть знижувати потребу хворого в інсуліні.

Пацієнтам із порушеннями функції нирок або печінки слід проводити більш ретельний моніторинг рівня глюкози в крові та індивідуально підбирати дозу препарату.

-

Діти

Левемір® ФлексПен® можна застосовувати підліткам та дітям віком від 1 року (див. розділ «Фармакодинаміка»). При переході з іншого базального інсуліну на Левемір® ФлексПен® для мінімізації ризику гіпоглікемії слід розглянути необхідність зниження дози базального та болюсного інсуліну на індивідуальній основі (див. «Особливості застосування»).

Необхідно посилити моніторинг рівня глюкози у дітей та підлітків, а дозу лікарського засобу Левемір® ФлексПен® підбирати індивідуально.

Безпеку та ефективність застосування лікарського засобу Левемір® ФлексПен® дітям віком до 1 року не встановлено. Дані відсутні.

-

Перехід з інших препаратів інсуліну на Левемір® ФлексПен®

Перехід на лікування препаратом Левемір® ФлексПен® хворих, які раніше одержували інсуліни середньої тривалості дії або пролонгованої дії, вимагає підбору доз і часу введення (див. розділ «Особливості застосування»).

У період переведення на препарат Левемір® ФлексПен®, а також у перші тижні лікування рекомендується проводити ретельний моніторинг рівня глюкози у крові.

При комплексній протидіабетичній терапії необхідно підібрати дози і режим застосування препаратів (دوزи і час введення інсулінів короткої/швидкої дії або дози пероральних протидіабетичних засобів).

-

Введення препарату

Левемір® ФлексПен® – аналог інсуліну пролонгованої дії, який застосовується як базальний інсулін. Левемір® ФлексПен® вводять **тільки** підшкірно. Препарат не можна вводити внутрішньовенно, оскільки це може спричинити тяжку гіпоглікемію. Внутрішньом'язового введення слід уникати. Левемір® ФлексПен® не можна застосовувати в інсулінових інфузійних насосах.

Левемір® ФлексПен® вводять під шкіру стегна, передньої черевної стінки або плеча. Місця ін'єкцій слід змінювати навіть у межах однієї ділянки для зниження ризику ліподистрофії та амфілодозу шкіри (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Тривалість дії може змінюватися залежно від дози, місця ін'єкції, швидкості кровотоку, температури тіла і рівня фізичної активності. Препарат можна вводити будь-коли протягом доби, але щодня в один і той самий час. Пацієнти, яким для оптимізації контролю рівня глюкози потрібно застосовувати препарат двічі на добу, можуть вводити другу дозу ввечері або перед сном.

Попередньо наповнена шприц-ручка Левемір® ФлексПен® призначена для застосування із одноразовими голками НовоФайн® або НовоТвіст® довжиною до 8 мм. Левемір® ФлексПен® дає можливість вводити дозу від 1 до 60 одиниць із кроком в 1 одиницю.

Шприц-ручки Левемір® ФлексПен® мають різне забарвлення картриджів і постачаються з інструкцією в упаковці з докладною інформацією для застосування.

Уникнення випадкової плутанини / помилкового застосування лікарського засобу

Пацієнти повинні бути проінструктовані про необхідність перевірки етикетки інсуліну перед кожним введенням для того, щоб випадково не сплутати Левемір® ФлексПен® з іншими препаратами інсуліну.

Застереження щодо поводження з препаратом та утилізація.

Не використовувати лікарський засіб, якщо Ви помітили, що розчин не є прозорий, безбарвний та нейтральний.

Не використовувати Левемір® ФлексПен®, що був заморожений.

Слід рекомендувати пацієнту утилізувати голку після кожної ін'єкції.

Кожен невикористаний лікарський засіб або відходи мають бути утилізовані згідно місцевих вимог.

Голки та шприц-ручка з препаратом Левемір® ФлексПен® призначені тільки для індивідуального використання..

Заборонено повторно заповнювати картридж.

Порядок проведення ін'єкції лікарського засобу Левемір® ФлексПен®

Перш ніж використовувати шприц-ручку ФлексПен®, необхідно уважно прочитати цю інструкцію.

Якщо Ви не будете ретельно дотримуватися інструкції, Ви можете ввести замало або забагато інсуліну, що може призвести до різкого підвищення або зниження рівня глюкози в крові.

ФлексПен® – це інсулінова попередньо наповнена шприц-ручка з селектором дози, яка дає змогу виставити дозу від 1 до 60 одиниць інсуліну з кроком 1 одиниця. Левемір® ФлексПен® використовується з голками НовоФайн® або НовоТвіст® довжиною до 8 мм. Завжди майте при собі запасну шприц-ручку на випадок пошкодження або втрати препарату Левемір® ФлексПен®.

Колір шприц-ручки на рисунках відрізняється від кольору шприц-ручки ФлексПен®.



Підготовка шприц-ручки Левемір® ФлексПен® до ін'єкції

Перевірте назву та колір етикетки, щоб упевнитися, що в шприц-ручці міститься необхідний тип інсуліну. Це особливо важливо, якщо Ви застосовуєте більше одного типу інсуліну. Якщо Ви введете інший тип інсуліну, рівень цукру в крові може значно підвищитися або знизитися.

Рис. А. Зняти ковпачок зі шприц-ручки.



Рис. В. Видалити захисну етикетку з нової одноразової голки.
Щільно нагвинтити голку на шприц-ручку ФлексПен®.



Рис. С. Зняти великий зовнішній ковпачок голки. Не викидати його.



Рис. D. Зняти внутрішній ковпачок голки та викинути його.
Ніколи не пробуйте одягнути знову знятий внутрішній ковпачок голки, тому що можна поранитися голкою.



 Завжди слід використовувати нову голку для кожної ін'єкції. Це зменшить ризик контамінації, інфікування, витікання інсуліну, блокування голки та неточного дозування.

 Не згинати та не пошкоджувати голку перед використанням.

Перевірка току інсуліну

При користуванні шприц-ручкою у картриджі може накопичуватися невеликий об'єм повітря. Щоб запобігти ін'єкції повітря та забезпечити введення потрібної дози, необхідно зробити нижчезазначене:

Рис. Е. Виставити селектором дози 2 одиниці.



Рис. F. Утримуючи ФлексПен® вертикально голкою догори, постукати обережно пальцем по картриджу кілька разів, щоб пухирці повітря зібралися у верхній частині картриджа.



Рис. G. Утримуючи шприц-ручку вертикально голкою догори, натиснути пускову кнопку. При цьому селектор дози повернеться до нульової позначки.



На кінчику голки повинна з'явитися крапля інсуліну. Якщо цього не відбудеться, замінити голку і повторювати цю процедуру не більше 6 разів.

Якщо крапля інсуліну все ж таки не з'являється, це вказує на те, що шприц-ручку зіпсовано і слід використати нову шприц-ручку.

 Перед проведенням ін'єкції завжди необхідно переконатися, що крапля з'явилася на кінчику голки. Це підтвердить, що інсулін поступає через голку. Якщо крапля не з'явилася, Ви зовсім не зможете ввести інсулін, навіть якщо селектор дози буде рухатися. Це вказує на те, що голка заблокована або пошкоджена.

 Завжди перевіряйте потік інсуліну через голку перед ін'єкцією. Якщо Ви цього не зробите, Ви можете отримати замало інсуліну або зовсім його не ввести. Це може призвести до значного підвищення рівня цукру в крові.

Виставлення дози

Переконатися, що селектор дози встановлений на «0»

Рис. Н. Обернути селектор дози, щоб обрати необхідну кількість одиниць  для ін'єкції.

Виставлена доза може бути відкоригована у бік збільшення або зменшення обертанням селектора дози у відповідному напрямку. При обертанні селектора у бік зменшення дози стежити за тим, щоб випадково не натиснути пускову кнопку, оскільки це призведе до витікання інсуліну.

Неможливо виставити дозу, яка перевищує кількість одиниць, що залишилася у картриджі.

 Завжди використовуйте селектор дози та показчик дози, щоб побачити, скільки одиниць Ви набрали перед ін'єкцією інсуліну.

 Не рахуйте клацання шприц-ручки для вибору дози інсуліну. Якщо Ви виберете та введете неправильну дозу інсуліну, рівень цукру в крові може значно збільшитися або знизитися. Не використовуйте шкалу кількості інсуліну, що залишився, тому що вона лише приблизно показує, скільки інсуліну залишилося у Вашій шприц-ручці.

Введення інсуліну

Ввести голку під шкіру. Дотримуватися техніки виконання ін'єкції, якої навчив лікар або медсестра.

Рис. І. Ввести дозу, натискаючи до краю пускову кнопку, поки «0» не зрівняється з показчиком дози. Під час проведення ін'єкції натискати лише пускову кнопку. 
Обертання селектора дози не призведе до введення інсуліну.

Рис. J. Утримуючи пускову кнопку повністю натиснутою, тримати голку під шкірою не менше 6 секунд. Це забезпечує введення повної дози лікарського засобу. 
Витягнути голку з-під шкіри та відпустити пускову кнопку.
Завжди переконайтесь в тому, що показчик дози повернувся до «0» після ін'єкції. Якщо показчик дози зупинився до того, як повернутися до «0», повна доза не була введена, що може призвести до значного підвищення рівня цукру в крові.

Рис. К. Закрити голку великим зовнішнім ковпачком, не торкаючись його. Коли голка буде повністю накрита великим зовнішнім ковпачком, обережно притиснути ковпачок, а потім відкрутити голку. 
Обережно утилізувати голку і надіти ковпачок на шприц-ручку.

 Видаляти голку після кожної ін'єкції і зберігати шприц-ручку ФлексПен® без приєднаної голки. Це зменшить ризик контамінації, інфікування, витікання інсуліну, блокування голки та неправильного дозування.

Додаткова важлива інформація

-  Медичні працівники, родичі та інші особи, які надають допомогу хворому, мають бути дуже обережними з використаними голками, щоб знизити ризик випадкового уколу голкою та перехресного інфікування.
-  Використану шприц-ручку утилізувати без голки.
-  Ніколи не давайте Вашу шприц-ручку або голку іншим людям. Це може призвести до перехресного інфікування.
-  Ніколи не давайте Вашу шприц-ручку іншим людям. Ваш препарат може бути небезпечний для їхнього здоров'я.
-  Зберігайте Вашу шприц-ручку та голки в місцях, недоступних для інших, особливо для дітей.

Зберігання та догляд за шприц-ручкою

Шприц-ручка ФлексПен® призначена для точної та безпечної роботи. Поводитися з нею слід з обережністю. Якщо вона падала, пошкоджена або була деформована, є ризик витікання інсуліну. Це може бути причиною неправильного дозування, що може призвести до підвищення або зниження рівня цукру в крові.

Усі невикористані або пошкоджені лікарські засоби повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

Поверхню шприц-ручки ФлексПен® можна почистити, протираючи її ватою. Не слід змочувати шприц-ручку, мити та змащувати її. Це може пошкодити шприц-ручку.

Не слід заповнювати повторно шприц-ручку ФлексПен®. Не слід використовувати цей лікарський засіб, якщо розчин не прозорий, каламутний та не водяний.

Діти.

Лікарський засіб застосовують дітям віком від 1 року (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Передозування.

Хоча для інсуліну специфічне поняття передозування не сформульоване, після введення доз, що перевищують потребу хворого в інсуліні, можуть розвинути такі послідовні стадії гіпоглікемії:

- легка гіпоглікемія, яку можна лікувати прийомом внутрішньо глюкози або солодких продуктів; тому хворим на цукровий діабет рекомендують постійно мати при собі солодкі продукти;
- тяжка гіпоглікемія, коли хворий знаходиться у непритомному стані. У такому випадку особи, які пройшли відповідний інструктаж, повинні ввести хворому глюкагон підшкірно або внутрішньом'язово (від 0,5 до 1,0 мг). Медичний працівник може ввести хворому глюкозу внутрішньовенно. Глюкозу також потрібно вводити внутрішньовенно у разі, коли хворий не реагує на введення глюкагону протягом 10-15 хвилин.

Після того, як хворий опритомніє, йому слід прийняти внутрішньо вуглеводи для запобігання рецидиву.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що спостерігаються у хворих, які одержують Левемір® ФлексПен®, є проявами фармакологічної дії інсуліну. Загальна очікувана частота побічних реакцій у пацієнтів, які застосовують цей препарат, – 12 %.

Найчастішим побічним ефектом при інсулінотерапії є гіпоглікемія. Клінічні дослідження показали, що випадки тяжкої гіпоглікемії, при яких виникає необхідність надання медичної допомоги іншими особами, спостерігаються приблизно у 6 % хворих, які застосовують Левемір® ФлексПен®.

Реакції в місцях введення препарату Левемір® ФлексПен® зустрічаються дещо частіше, ніж при застосуванні препаратів людського інсуліну. До цих реакцій належать біль, почервоніння, кропив'янка, запалення, утворення синців, напухання та свербіж у місцях ін'єкцій. Вони звичайно досить швидко проходять протягом кількох днів або тижнів при продовженні лікування.

На початку застосування інсуліну можуть виникати порушення рефракції та набряки; зазвичай ці реакції тимчасові. Швидке поліпшення контролю рівня глюкози в крові може спричинити стан «гострої больової невропатії», що є зазвичай оборотним. Різке поліпшення контролю глікемії внаслідок інтенсифікації інсулінотерапії може супроводжуватися тимчасовим загостренням діабетичної ретинопатії, тоді як тривалий добре налагоджений контроль глікемії зменшує ризик прогресування діабетичної ретинопатії.

Нижченаведені небажані реакції спостерігалися під час клінічних досліджень; явища класифіковані відповідно до класів систем органів за MedDRA. За частотою реакції розподілені на ті, що виникають дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100, < 1/10$); іноді ($\geq 1/1000, < 1/100$); рідко ($\geq 1/10000, < 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$) та реакції невідомої частоти (частоту яких неможливо визначити за наявними даними).

З боку імунної системи

Іноді – алергічні реакції, потенційно алергічні реакції, кропив'янка, висип, свербіж. Дуже рідко – анафілактичні реакції.

Порушення обміну речовин

Дуже часто – гіпоглікемія.

З боку нервової системи

Рідко – периферичні невропатії (больова форма невропатії).

З боку органів зору

Іноді – порушення рефракції. Іноді – діабетична ретинопатія.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Іноді – ліподистрофія. Частота невідома – амілоїдоз шкіри*†.

Генералізовані порушення і порушення в місцях ін'єкцій

Часто – реакції в місцях ін'єкцій. Іноді – набряк.

При введенні інсуліну в місцях ін'єкцій можуть виникнути шкірні реакції (почервоніння, набряк і свербіж), які зазвичай проходять при продовженні лікування.

*Див. розділ «Опис окремих побічних реакцій».

† Побічні реакції з постмаркетингового досвіду дивіться в розділі «Опис окремих побічних реакцій».

Опис окремих побічних реакцій

Алергічні реакції, потенційно алергічні реакції, кропив'янка, висипання

Алергічні реакції, потенційно алергічні реакції, кропив'янка, висипання іноді відзначаються при застосуванні препарату Левемір® ФлексПен® як базально-болюсної терапії. Однак у ході трьох клінічних досліджень при застосуванні з пероральними протидіабетичними препаратами ці явища виникали часто (алергічні та потенційно алергічні реакції спостерігалися у 2,2 % випадків).

Анафілактичні реакції

Генералізовані реакції гіперчутливості (у тому числі генералізовані шкірні висипання, свербіж, підвищене потовиділення, шлунково-кишкові розлади, ангіоневротичний набряк, утруднене дихання, прискорене серцебиття та зниження артеріального тиску) трапляються в дуже рідкісних випадках, але можуть бути небезпечними для життя.

Гіпоглікемія

Гіпоглікемія є найбільш частим небажаним явищем. Вона може виникати, якщо доза набагато перевищує потребу хворого в інсуліні. Тяжка гіпоглікемія може призвести до втрати свідомості і/або судом з подальшими тимчасовими або постійними порушеннями функції головного мозку і навіть до летального наслідку. Симптоми гіпоглікемії зазвичай виникають раптово. Вони можуть включати холодний піт, блідість та холодність шкіри, втомлюваність, знервованість або тремор, тривожність, незвичайне відчуття втоми або слабкості, втрату орієнтації, утруднення концентрації уваги, сонливість, підвищене відчуття голоду, порушення зору, головний біль, нудоту та прискорене серцебиття.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

Ліподистрофія належить до явищ, що трапляються іноді. Ліподистрофія (в тому числі ліпогіпертрофія, ліпоатрофія) та амілоїдоз шкіри можуть розвиватися у місцях ін'єкції препарату та відстрочувати всмоктування інсуліну з місця ін'єкції. Постійна зміна місця ін'єкції в межах певної ділянки може знизити прояв або запобігти розвитку цієї реакції.

Діти

За даними постмаркетингових спостережень та клінічних досліджень побічні реакції у дітей за частотою, типами та тяжкістю не відрізняються від тих, що спостерігаються у загальній популяції.

Інші особливі групи пацієнтів

За даними постмаркетингових спостережень та клінічних досліджень побічні реакції у пацієнтів літнього віку та осіб із порушенням функції нирок або печінки за частотою, типами та тяжкістю не відрізняються від тих, що спостерігаються у загальній популяції.

Повідомлення про небажані реакції та відсутність ефективності лікарського засобу

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності. 2,5 року.

Умови зберігання.

Шприц-ручку з лікарським засобом Левемір® ФлексПен® слід зберігати в оригінальній упаковці.

До початку використання: зберігати у холодильнику (при температурі 2–8 °C), не надто близько до морозильної камери.

Не заморожувати. Захищати від дії світла.

При використанні шприц-ручки або у разі, коли шприц-ручку носять як запасну: зберігати при температурі не вище 30 °C. Можна зберігати в холодильнику (при температурі 2–8 °C). Використати протягом 6 тижнів. Не заморожувати.

Для захисту від дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком, коли нею не користуються.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Ніколи не застосовувати інсулін після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Несумісність.

Лікарські засоби, які додані до інсуліну детемір, можуть зумовити його руйнування, наприклад препарати, що містять тіоли або сульфіти. Левемір® ФлексПен® не можна додавати до інфузійних розчинів.

Левемір® ФлексПен® не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

Попередньо заповнена багатодозова одноразова шприц-ручка містить картридж ємністю 3 мл, виготовлений зі скла (тип 1) та закупорений з одного боку поршнем із бромбутилової гуми, а з іншого боку – пробкою з бромбутилової/поліізопренової гуми. Шприц-ручку зроблено з пластику. По 5 або по 1 шприц-ручці у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробники.

А/Т Ново Нордіск / Novo Nordisk A/S .

Ново Нордіск Продюксьон САС (France) / Novo Nordisk Production SAS (Франція).

Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їх діяльності.

Ново Алле, Багсваерд, 2880, Данія/ Novo Alle, Bagsvaerd, 2880 Denmark.

45, авеню д'Орлеан, 28000, Шартр, Франція/ 45 avenue d'Orleans, 28000 Chartres, France.