

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Levemir® FlexPen®, 100 jedinica/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

INN: insulin detemir

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora sadrži 100 jedinica insulin detemira\* (odgovara 14,2 mg). Jedan napunjen injekcioni pen sadrži 3 mL rastvora, što odgovara 300 jedinica insulin detemira.

\*Insulin detemir je proizveden iz *Saccharomyces cerevisiae* rekombinantnom DNK tehnologijom.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu (FlexPen).

Vodeni rastvor je bistar i bezbojan.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Levemir je indikovano za lečenje dijabetesa melitusa kod odraslih, adolescenata i dece starije od 1 godine.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Kod insulinskih analoga, uključujući insulin detemir, jačina se izražava u jedinicama dok se kod humanih insulina jačina izražava u internacionalnim jedinicama. 1 jedinica insulin detemira odgovara 1 internacionalnoj jedinici humanog insulina.

Lek Levemir se može koristiti sam kao bazalni insulin ili u kombinaciji sa bolus insulinom. Takođe se može koristiti u kombinaciji sa oralnim antidijabeticima i/ili agonistima GLP-1 receptora.

Kada se lek Levemir koristi u kombinaciji sa oralnim antidijabeticima ili kada se koristi kao dopuna terapiji agonistima GLP-1 receptora, preporučuje se primena leka Levemir jednom dnevno u početnoj dozi od 0,1-0,2 jedinice/kg ili 10 jedinica **kod odraslih pacijenata**. Dozu leka Levemir treba odrediti titracijom na osnovu individualnih potreba pacijenta.

Kada se agonista GLP-1 receptora koristi u kombinaciji sa lekom Levemir, preporučuje se da se smanji doza leka Levemir za 20% kako bi se minimizovao rizik od pojave hipoglikemije. Nakon toga, potrebno je individualno prilagođavanje doze.

Za individualno prilagođavanje doze, sledeća dva algoritma su preporučena za titraciju doze **kod odraslih**:

## Algoritam za titraciju kod odraslih sa dijabetesom tip 2:

Prosečna SMPG* pre doručka	Prilagođavanje doze leka Levemir
> 10,0 mmol/L (180 mg/dL)	+ 8 jedinica
9,1-10,0 mmol/L (163-180 mg/dL)	+ 6 jedinica
8,1-9,0 mmol/L (145-162 mg/dL)	+ 4 jedinice
7,1-8,0 mmol/L (127-144 mg/dL)	+ 2 jedinice
6,1-7,0 mmol/L (109-126 mg/dL)	+ 2 jedinice
4,1-6,0 mmol/L (73-108 mg/dL)	Nema promene doze (ciljana vrednost)
Ako je jedno SMPG merenje	
3,1-4,0 mmol/L (56-72 mg/dL)	- 2 jedinice
< 3,1 mmol/L (<56 mg/dL)	- 4 jedinice

\*SMPG (*Self Monitored Plasma Glucose*) – glikemija određena samokontrolom

## Jednostavni algoritam za samotitraciju kod odraslih sa dijabetesom tip 2:

Prosečna SMPG* pre doručka	Prilagođavanje doze leka Levemir
> 6,1 mmol/L (> 110 mg/dL)	+ 3 jedinice
4,4-6,1 mmol/L (80-110 mg/dL)	Nema promene doze (ciljana vrednost)
< 4,4 mmol/L (< 80 mg/dL)	- 3 jedinice

\*SMPG (*Self Monitored Plasma Glucose*) – glikemija određena samokontrolom

Kada se Levemir koristi u okviru bazal-bolusnog insulinskog režima, treba ga primenjivati jednom ili dva puta dnevno, zavisno od potreba pacijenta. Doziranje leka Levemir treba prilagoditi individualnim potrebama pacijenata.

Podešavanje doze može biti neophodno ako pacijent poveća fizičku aktivnost, promeni uobičajeni dijetetski režim ishrane ili u slučaju uporednog oboljenja.

Kada se doza prilagođava radi poboljšanja kontrole glikemije, pacijente treba upozoriti na znake hipoglikemije.

### Posebne populacije

#### *Stariji pacijenti (≥ 65 godina)*

Lek Levemir se može koristiti kod starijih pacijenata. Kod starijih pacijenata treba češće sprovoditi kontrolu glikemije, a doziranje leka Levemir individualno prilagođavati.

#### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

Potrebe za insulinom mogu biti smanjene kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, treba češće sprovoditi kontrolu glikemije, a doziranje leka Levemir individualno prilagođavati.

#### *Pedijatrijska populacija*

Lek Levemir je indikovano za upotrebu kod adolescenata i dece starije od 1 godine (videti odeljak 5.1). Ukoliko se pacijent prevodi sa bazalnog insulina na lek Levemir, smanjenje doze bazalnog i bolus insulina treba razmotriti individualno kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (videti odeljak 4.4).

Kod dece i adolescenata, praćenje glikemije treba intenzivirati, a doziranje leka Levemir prilagođavati na individualnoj bazi.

Bezbednost i efikasnost leka Levemir nisu ispitivane kod dece mlađe od 1 godine. Nema dostupnih podataka.

### Prevođenje sa drugih insulina

Prilikom prevođenja pacijenta sa drugih insulina srednje-dugog ili dugog dejstva na lek Levemir, može biti potrebno podešavanje doze, kao i vremena primene leka (videti odeljak 4.4).

Preporučuje se strogo praćenje glikemije prilikom prevođenja pacijenta na lek Levemir, kao i nekoliko narednih nedelja (videti odeljak 4.4).

Ukoliko se uz lek Levemir primenjuje i propratna antidijabetesna terapija može se javiti potreba za prilagođavanjem (doze i/ili vremena primene oralnih antidijabetika ili insulina kratkog/brzog dejstva).

### Način primene

Lek Levemir je analog insulina dugog dejstva, koji se koristi kao bazalni insulin. Levemir se primenjuje isključivo potkožno. Ne sme se davati intravenski, jer to može da dovede do ozbiljne hipoglikemije. Takođe treba izbegavati intamuskularnu primenu. Levemir se ne sme koristiti u insulinskim infuzionim pumpama.

Lek Levemir se ubrizgava potkožnom injekcijom u trbušni zid, butinu, nadlakticu, predeo deltoidnog mišića ili glutealni predeo. Potrebno je kružno menjati mesto ubrizgavanja insulina u okviru istog predela kako bi se smanjio rizik od lipodistrofije i kutane amiloidoze (videti odeljke 4.4 i 4.8). Dužina trajanja dejstva leka će varirati u zavisnosti od primenjene doze, mesta ubrizgavanja, prokrvljenosti predela tela gde je ubrizgan, telesne temperature i stepena fizičke aktivnosti. Lek se može primenjivati u bilo koje doba dana, ali svakog dana u isto vreme. Kod pacijenata kod kojih je potrebno doziranje dva puta dnevno za postizanje optimalne kontrole glikemije, večernja doza se može dati uveče ili neposredno pre spavanja.

Za detaljno uputstvo, molimo Vas pogledajte Uputstvo za lek.

### *Primena pomoću pena FlexPen*

Levemir FlexPen je napunjen injekcioni pen (obežžen određenom bojom) predviđen za upotrebu sa NovoFine ili NovoTwist iglama za jednokratnu primenu dužine do 8 mm. FlexPen ima mogućnost odabiranja doze od 1 do 60 jedinica u podeocima od po 1 jedinice. Levemir FlexPen se može primenjivati samo potkožnom injekcijom. Ako je neophodno primeniti lek pomoću šprica, potrebno je koristiti bočicu.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Pre putovanja kroz različite vremenske zone, pacijent bi trebalo da se konsultuje sa lekarom s obzirom da ovo podrazumeva da će pacijent morati da insulin i obroke uzima u različito vreme.

### Hiperglikemija

Neadekvatno doziranje ili prekid lečenja, posebno kod dijabetes melitusa tip 1, može izazvati hiperglikemiju i dijabetesnu ketoacidozu. Obično prvi simptomi hiperglikemije nastaju postepeno u periodu od nekoliko sati ili dana. Oni uključuju žeđ, povećanu učestalost mokrenja, mučninu, povraćanje, pospanost, crvenu suhu kožu, suva usta, gubitak apetita, kao i acetonski zadržak iz usta. Kod dijabetes melitusa tip 1, hiperglikemija koja se ne leči može izazvati dijabetesnu ketoacidozu, koja može potencijalno da se završi smrtnim ishodom.

### Hipoglikemija

Preskakanje obroka ili neplanirana, naporna fizička aktivnost mogu dovesti do hipoglikemije. Kod dece treba biti na oprezu kako bi se doze insulina (posebno u bazal-bolus režimima) prilagodile unosu hrane i fizičkim aktivnostima kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

Hipoglikemija može nastati ukoliko je doza insulina suviše visoka u odnosu na potrebe pacijenta za insulinom. U slučaju hipoglikemije ili sumnje na nju, lek Levemir se ne sme primeniti. Nakon stabilizacije glukoze u krvi pacijenta, treba razmotriti prilagođavanje doze (videti odeljke 4.8 i 4.9).

Kod pacijenata kod kojih se regulacija glikemije znatno poboljšala, npr. intenziviranom insulinskom terapijom, uobičajeni upozoravajući simptomi za nastanak hipoglikemije se mogu promeniti, te ih stoga treba posavetovati da na to obrate pažnju. Uobičajeni upozoravajući simptomi za nastanak hipoglikemije mogu nestati kod pacijenata sa dugogodišnjim dijabetesom.

Istovremena oboljenja, posebno infekcije i febrilna stanja, obično povećavaju potrebe pacijenata za insulinom. Istovremena oboljenja bubrega, jetre, ili ona koja su u vezi sa hipofizom, nadbubrežnom ili tireoidnom žlezdom mogu zahtevati promenu doze insulina.

Prilikom prevođenja pacijenata između različitih tipova insulinskih lekova, rani upozoravajući simptomi hipoglikemije mogu biti promenjeni ili manje izraženi nego pri terapiji sa prethodnim insulinom.

#### Prevođenje sa drugih insulinskih lekova

Prevođenje pacijenta na drugi tip insulina ili insulin drugog naziva (drugog proizvođača) trebalo bi vršiti samo pod strogim nadzorom lekara. Promene jačine, naziva (proizvođača), tipa, porekla (životinjski insulin, humani insulin ili analog humanog insulina), i/ili metode proizvodnje (rekombinanta DNK nasuprot insulinu životinjskog porekla), mogu dovesti do potrebe za promenom doze. Kod pacijenata koji su prevedeni sa drugog tipa insulina na lek Levemir, može se ukazati potreba za promenom uobičajene doze prethodno primenjivanih insulina. Ako je neophodno, doza se podešava prilikom prvog doziranja ili tokom prvih nekoliko nedelja ili meseci terapije.

#### Reakcije na mestu primene

Kao i kod svih ostalih insulina, mogu se javiti reakcije na mestu primene kao što su bol, crvenilo, osip, zapaljenje, podliv, otok i svrab. Stalno menjanje mesta ubrizgavanja unutar oblasti davanja injekcija može doprineti smanjenju intenziteta ili sprečavanju ovih reakcija. Reakcije obično prolaze za nekoliko dana ili nedelja. Samo u retkim slučajevima reakcije na mestu primene mogu dovesti do prekida terapije lekom Levemir.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Pacijenti moraju biti obavešteni da kontinuirano menjaju mesto injektovanja kako bi smanjili rizik od nastanka lipodistrofije i kutane amiloidoze. Postoji potencijalni rizik od odložene apsorpcije insulina i pogoršanja kontrole glikemije nakon injektovanja insulina na regije sa ovim reakcijama. Prijavljeno je da iznenadna promena mesta injektovanja na netaknuto područje rezultuje hipoglikemijom. Preporučeno je praćenje koncentracije glukoze nakon promene mesta injektovanja sa korišćenog na netaknuto područje, kao i razmatranje prilagođavanja doze antidijabetika.

#### Hipoalbuminemija

Nema dovoljno podataka o primeni kod pacijenata sa teškom hypoalbuminemijom. Stoga se kod ovih pacijenata preporučuje strogo praćenje glikemije.

#### Kombinovana primena leka Levemir sa pioglitazonom

Prijavljeni su slučajevi srčane insuficijencije kada se pioglitazon koristio u kombinaciji sa insulinom, naročito kod pacijenata koji su imali faktore rizika za njen razvoj. Ovu činjenicu bi trebalo imati na umu ako se razmatra kombinovana terapija pioglitazona i leka Levemir. Ukoliko se kombinovana terapija ovih lekova primenjuje, kod pacijenata bi trebalo pratiti pojavu znakova i simptoma srčane insuficijencije, povećanja telesne mase i edema. Pioglitazon treba ukinuti ako dođe do bilo kakvog pogoršanja kardioloških simptoma.

#### Izbegavanje slučajnih zamena/medicinskih grešaka

Pacijente treba uputiti da uvek, pre svakog ubrizgavanja, proveravaju oznake na insulinu, kako bi se izbegla slučajna zamena leka Levemir i drugih insulina.

### Praćenje

Kako bi se olakšalo praćenje bioloških medicinskih proizvoda, treba jasno zabeležiti ime i serijski broj primenjenog proizvoda.

### Natrijum

Lek Levemir sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, odnosno lek Levemir je suštinski lek „bez natrijuma“.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Poznato je da mnogi lekovi utiču na metabolizam glukoze.

### Sledeće supstance mogu smanjiti potrebe pacijenta za insulinom:

oralni antidijabetici, agonisti GLP-1 receptora, inhibitori monoamino oksidaze (MAOI), beta-blokatori, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), salicilati, anabolički steroidi i sulfonamidi.

### Sledeće supstance mogu povećati potrebe pacijenta za insulinom:

oralni kontraceptivi, tiazidi, glukokortikoidi, tireoidni hormoni, simpatomimetici, hormon rasta i danazol.

Beta-blokatori mogu maskirati simptome hipoglikemije.

Oktreotid/lanreotid mogu i povećati i smanjiti potrebu za insulinom.

Alkohol može pojačati, ali i smanjiti hipoglikemijski efekat insulina.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Upotreba leka Levemir kod trudnica sa dijabetesom ispitana je u kliničkom ispitivanju i u prospektivnoj ne-intervencijskoj postmarketinškoj studiji bezbednosti (videti odeljak 5.1). Postmarketinški podaci kod trudnica koje koriste lek Levemir, sa više od 4500 ishoda trudnoće ne ukazuje na bilo kakav povećan rizik od malformativne ili fetoneonatalne toksičnosti. Može se razmotriti lečenje lekom Levemir tokom trudnoće, ako je klinički potrebno.

Uopšte uzev, preporučuje se češća kontrola glikemije i praćenje trudnica koje boluju od dijabetesa tokom cele trudnoće, kao i prilikom planiranja trudnoće. Potrebe za insulinom se obično smanjuju u prvom trimestru, a potom se povećavaju tokom drugog i trećeg trimestra. Posle porođaja, potrebe za insulinom brzo se vraćaju na vrednosti pre trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato da li se insulin detemir izlučuje u majčino mleko. S obzirom da se insulin detemir kao peptid metaboliše do amino kiselina u humanom gastrointestinalnom traktu, metaboličke efekte kod dojenog novorođenčeta/odojčeta ne treba očekivati nakon unosa insulina detemira preko mleka.

Kod dojilja može postojati potreba za prilagođavanjem doze insulina i načina ishrane.

### Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na štetne efekte na plodnost.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sposobnost koncentracije i reagovanja pacijenta može biti narušena usled nastanka hipoglikemije. Ovo može predstavljati rizik u situacijama kada su ove sposobnosti naročito važne (npr. prilikom upravljanja vozilima ili rada na mašinama).

Pacijentima treba skrenuti pažnju da budu oprezni kako bi izbegli hipoglikemiju u toku vožnje. Ovo je posebno važno kod osoba sa smanjenjem ili odsustvom sposobnosti prepoznavanja upozoravajućih znakova hipoglikemije ili onih koji imaju česte epizode hipoglikemije. U ovim slučajevima bi trebalo razmotriti opravdanost upravljanja vozilom.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

Neželjena dejstva, uočena kod pacijenata koji primenjuju lek Levemir, uglavnom su uzrokovana farmakološkim dejstvom samog insulina. Procenjuje se da se kod ukupno 12% lečenih pacijenata može očekivati pojava neželjenih dejstava.

Najčešće prijavljivano neželjeno dejstvo tokom lečenja bila je hipoglikemija (videti odeljak 4.8, *Opis označenih neželjenih reakcija*).

Prema podacima kliničkih ispitivanja, ozbiljna hipoglikemija, kada je neophodna pomoć druge osobe, javlja se kod oko 6% pacijenata koji se leče lekom Levemir.

Reakcije na mestu primene se češće javljaju u toku lečenja lekom Levemir nego u toku lečenja humanim insulinom. U ove reakcije ubrajaju se bol, crvenilo, osip, zapaljenje, podlivi, otok i svrab na mestu primene. Većina reakcija na mestu primene su blage i prolazne prirode, tj. najčešće nestaju tokom kontinuiranog lečenja za nekoliko dana ili nekoliko nedelja.

Na početku terapije insulinom mogu se javiti refrakcione anomalije i edem; ove reakcije su obično prolazne prirode. Brzo poboljšanje glikemije može biti udruženo sa akutnom, bolnom neuropatijom, koja je obično reverzibilna. Intenziviranje insulinske terapije sa naglim poboljšanjem regulacije glikemije može se dovesti u vezu sa privremenim pogoršanjem dijabetesne retinopatije, dok dugotrajno poboljšanje glikemije smanjuje rizik od progresije dijabetesne retinopatije.

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjena dejstva navedena u daljem tekstu su zasnovana na podacima iz kliničkih studija i klasifikovana na osnovu MedDRA učestalosti i prema klasama sistema organa. Kategorije učestalosti definisane su kao: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji imunskog sistema	Povremeno – alergijske reakcije, moguće alergijske reakcije, urtikarija, osip, erupcije*
	Veoma retko – anafilaktičke reakcije*
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često – hipoglikemija*
Poremećaji nervnog sistema	Retko – periferna neuropatija (bolna neuropatija)
Poremećaji oka	Povremeno – refraktarni poremećaji
	Povremeno – dijabetesna retinopatija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno – lipodistrofija*
	Nepoznato – kutana amiloidoza*†
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često – reakcije na mestu primene
	Povremeno – edem

\* videti odeljak 4.8, *Opis označenih neželjenih reakcija*.

† neželjena reakcija iz postmarketinških izvora.

### Opis označenih neželjenih reakcija

#### *Alergijske reakcije, moguće alergijske reakcije, urtikarija, osip, erupcije*

Alergijske reakcije, moguće alergijske reakcije, urtikarija, osip i erupcije se povremeno javljaju kada se lek Levemir koristi kao bazal-bolusna terapija. Međutim, u tri kliničke studije zabeležena je česta učestalost (zapaženo je 2,2% alergijskih reakcija i mogućih alergijskih reakcija) kada se lek koristio u kombinaciji sa oralnim antidijabeticima.

#### *Anafilaktičke reakcije*

Pojava generalizovanih reakcija preosetljivosti (uključujući generalizovan osip, svrab, znojenje, gastrointestinalne poremećaje, angioneurotski edem, otežano disanje, palpitacije i pad krvnog pritiska) je veoma retka, ali ove reakcije mogu ugroziti život.

#### *Hipoglikemija*

Najčešće prijavljivana neželjena reakcija je hipoglikemija. Može nastati ukoliko je doza insulina suviše velika u odnosu na potrebe pacijenta za insulinom. Teška hipoglikemija može izazvati gubitak svesti i/ili konvulzije i prouzrokovati privremena ili trajna oštećenja funkcije mozga, pa čak i smrt. Simptomi hipoglikemije se obično javljaju iznenada. Oni uključuju hladan znoj, hladnu bledu kožu, malaksalost, nervozu ili drhtavicu, anksioznost, neuobičajeni umor ili slabost, konfuziju, teškoće u koncentraciji, pospanost, izrazitu glad, poremećaj vida, glavobolju, mučninu i palpitaciju.

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Lipodistrofija (uključujući lipohipertrofiju, lipoatrofiju) i kutana amiloidoza se mogu javiti na mestu primene i odložiti lokalnu apsorpciju insulina. Stalno kružno menjanje mesta ubrizgavanja u okviru određenog predela tela datog za ubrizgavanje može doprineti smanjenu ili prevenciji ovih reakcija (videti odeljak 4.4).

### Pedijatrijska populacija

Na osnovu podataka iz postmarketinških i kliničkih studija, učestalost, tip i ozbiljnost neželjenih reakcija prijavljivanih u pedijatrijskoj populaciji se ne razlikuju u odnosu na šire iskustvo u opštoj populaciji oboleloj od dijabetesa.

### Ostale posebne populacije

Na osnovu podataka iz postmarketinških i kliničkih studija, učestalost, tip i ozbiljnost neželjenih reakcija prijavljivanih kod starijih pacijenata i pacijenata sa oštećenjem bubrega ili jetre se ne razlikuju u odnosu na šire iskustvo u opštoj populaciji.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

Ne postoje određene specifičnosti u definisanju predoziranja insulinom. Ukoliko je međutim primenjena veća doza insulina u odnosu na potrebe pacijenta, hipoglikemija se može razviti kroz sledeće stadijume:

- Blage epizode hipoglikemije mogu se lečiti oralnom primenom glukoze ili slatkiša. Stoga se preporučuje da dijabetičar uvek sa sobom nosi proizvode koji sadrže šećer.
- Epizode teške hipoglikemije, kada je pacijent bez svesti, mogu se lečiti glukagonom (0,5 do 1 mg) koji intramuskularno ili potkožno daje osoba koja je prethodno dobila odgovarajuća uputstva, ili glukozom koju intravenski primenjuje medicinsko osoblje. Glukoza se takođe mora primeniti intravenski ukoliko pacijent ne reaguje na glukagon u roku od 10 do 15 minuta. Odmah posle vraćanja svesti, preporučuje se oralno davanje ugljenih hidrata radi sprečavanja ponovne pojave hipoglikemije.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici). Insulini i analozi, parenteralni, dugog dejstva

**ATC šifra:** A10AE05

#### Mehanizam dejstva i farmakodinamsko dejstvo

Lek Levemir je rastvorljiv, dugo-delujući analog insulina, sa produženim trajanjem dejstva koji se koristi kao bazalni insulin.

Efekat leka Levemir na snižavanje koncentracije glukoze u krvi se zasniva na olakšanom preuzimanju glukoze zbog vezivanja insulina za receptore mišićnih i masnih ćelija, kao i simultanoj inhibiciji otpuštanja glukoze iz jetre.

Vremenski profil dejstva leka Levemir statistički značajno manje varira i stoga ima predvidljivije dejstvo ako se uporedi sa NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) insulinom, što se može uočiti na osnovu koeficijentata varijacije (CV) između različitih pacijenata uzimajući u obzir ukupno i maksimalno ispoljeno farmakodinamsko dejstvo, kao što je prikazano u Tabeli 1.

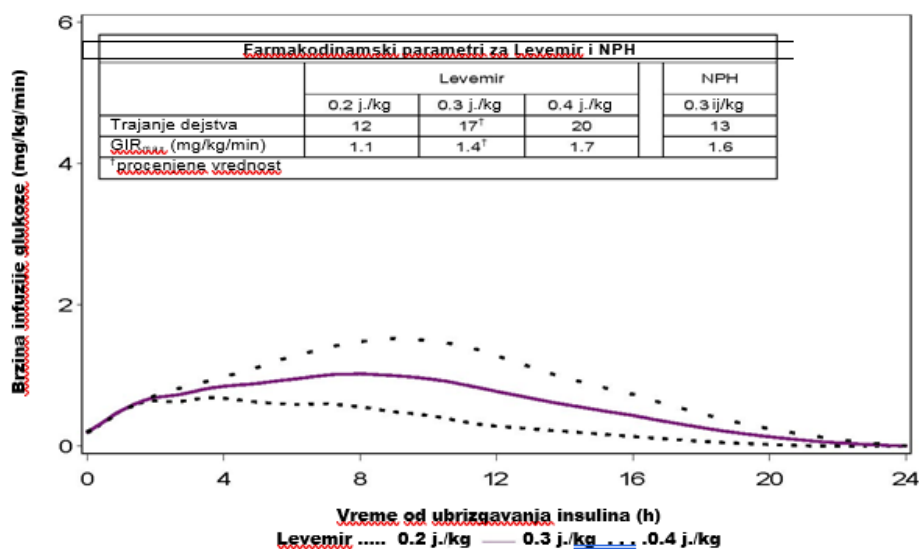
**Tabela 1. Varijabilnost vremenskog profila dejstva leka Levemir i NPH insulina kod različitih pacijenata**

Farmakodinamski parametar	Levemir CV (%)	NPH insulin CV (%)
PIK <sub>GIR,0-24h</sub> *	27	68
GIR <sub>max</sub> **	23	46

\*Površina ispod krive    \*\*Brzina infuzije glukoze p-vrednost < 0,001 za sva poređenja sa lekom Levemir

Produženo dejstvo leka Levemir se zasniva na izraženoj asocijativnosti samih molekula insulin detemira na mestu primene i vezivanju za albumine preko masne kiseline u bočnom lancu. Distribucija insulin detemira u periferna ciljna tkiva je sporija u poređenju sa NPH insulinom. Na osnovu navedenih kombinovanih mehanizama produženja efekta obezbeđuje se mnogo reproduktivnija resorpcija i profil dejstva insulin detemira u poređenju sa NPH insulinom.





**Slika 1. Profil aktivnosti leka Levemir kod pacijenata koji imaju diabetes mellitus tip 1**

Trajanje dejstva se postiže i do 24 časa u zavisnosti od primenjene doze, što omogućava primenu jednom ili dva puta dnevno. Ako se primenjuje dva puta dnevno, stanje ravnoteže se postiže nakon primene 2 – 3 doze. Ukoliko se lek Levemir primeni u dozi od 0,2 – 0,4 jedinice/kg, (j./kg) lek ispoljava preko 50% maksimalnog dejstva nakon 3 – 4 časa do oko 14 časova posle ubrizgavanja.

Proporcionalnost doze u odnosu na farmakodinamski odgovor (maksimalno dejstvo, trajanje dejstva, ukupno dejstvo) je ispitivana nakon potkožne primene leka.

U dugotrajnim kliničkim ispitivanjima zapaža se opadanje varijabilnosti FPG vrednosti iz dana u dan tokom lečenja lekom Levemir u poređenju sa terapijom NPH insulinom.

Ispitivanja na pacijentima koji boluju od dijabetesa tip 2, a koji su lečeni bazalnim insulinom u kombinaciji sa oralnim antidijabeticima pokazala su da se regulacija koncentracije glukoze u krvi (HbA<sub>1c</sub>) lekom Levemir može uporediti sa NPH insulinom i insulin glarginom i dovesti u vezu sa manjim povećanjem telesne mase, kao što se može videti u Tabeli 2 u prilogu. U komparativnom ispitivanju sa insulin glarginom, u kom je bila dozvoljena primena leka Levemir jednom ili dva puta dnevno, a insulin glargina jednom dnevno, 55% pacijenata lečenih lekom Levemir završilo je lečenje u režimu dva puta dnevno tokom 52 nedelje.

**Tabela 2. Promena telesne mase nakon lečenja insulinom**

Trajanje ispitivanja	Levemir jednom dnevno	Levemir dva puta dnevno	NPH insulin	Insulin glargin
20 nedelja	+0,7 kg		+1,6 kg	
26 nedelja		+1,2 kg	+2,8 kg	
52 nedelje	+2,3 kg	+3,7 kg		+4,0 kg

U istraživanjima u kojima se ispitivala kombinovana terapija oralnim antidijabeticima sa lekom Levemir pokazan je manji rizik od pojave blagih hipoglikemija tokom noći, i to 61-65% u poređenju sa NPH insulinom.

Sprovedeno je otvoreno randomizovano kliničko ispitivanje kod pacijenata obolelih od dijabetesa tip 2 kod kojih nisu postignuti terapijski ciljevi lečenjem oralnim antidijabeticima. Ispitivanje je započeto kombinacijom liraglutid+metformin u vremenskom periodu od 12 nedelja, u kom je 61% postiglo HbA<sub>1c</sub> < 7%. 39% pacijenata koji nisu postigli ciljne vrednosti su randomizovani da primaju lek Levemir jednom

dnevno kao dodatak ili su nastavili da primaju liraglutid+metformin tokom 52 nedelje. Dodavanje leka Levemir je dovelo do daljeg smanjenja HbA<sub>1c</sub> sa 7,6% na 7,1% nakon 52 nedelje. Nije bilo epizoda ozbiljnih hipoglikemija. Epizoda ozbiljne hipoglikemije je definisana kao epizoda u kojoj ispitanik nije mogao sam sebi da pomogne, i bilo je neophodno primeniti glukagon ili i.v. glukozu. Pogledati Tabelu 3.

**Tabela 3. Podaci kliničkog ispitivanja – Dodatak leka Levemir kombinaciji liraglutid+metformin**

	Nedelja ispitivanja	Randomizovano Levemir + liraglutid + metformin n=160	Randomizovano liraglutid + metformin n=149	P-vrednost
Srednja vrednost promene HbA <sub>1c</sub> od početne (%)	0-26 nedelja	-0,51	0,02	<0,0001
	0-52 nedelja	-0,50	0,01	<0,0001
Procenat (%) pacijenata koji su postigli ciljni HbA <sub>1c</sub> < 7%	0-26 nedelja	43,1	16,8	<0,0001
	0-52 nedelja	51,9	21,5	<0,0001
Promena telesne mase od početne (kg)	0-26 nedelja	-0,16	-0,95	0,0283
	0-52 nedelja	-0,05	-1,02	0,0416
Blaže epizode hipoglikemije (po pacijent godini)	0-26 nedelja	0,286	0,029	0,0037
	0-52 nedelja	0,228	0,034	0,0011

Dvostruko-slepa, randomizovana klinička studija u trajanju od 26 nedelja sprovedena je u cilju ispitivanja efikasnosti i bezbednosti dodavanja liraglutida (1,8 mg), u poređenju sa placebo, kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 koji nisu bili adekvatno kontrolisani primenom bazalnih insulina, sa ili bez metformina. Doza insulina je smanjena za 20% kod pacijenata kod kojih je početna vrednost HbA<sub>1c</sub> ≤ 8,0%, u cilju smanjenja rizika od pojave hipoglikemije na minimum. Nakon toga, pacijentima je bilo dozvoljeno da titracijom povećavaju dozu insulina, ali tako da ona ne bude veća od doze koja je primenjivana pre randomizacije. Lek Levemir je bio bazalni insulin kod 33% (n = 147) pacijenata (od kojih je 97,3% koristilo metformin). Kod ovih pacijenata, kao rezultat dodavanja liraglutida došlo je do većeg smanjenja vrednosti HbA<sub>1c</sub> u poređenju sa pacijentima koji su koristili placebo (6,93% u poređenju sa 8,24%), kao i većeg smanjenja koncentracije glukoze u plazmi izmerenoj našte (7,20 mmol/L u poređenju sa 8,13 mmol/L) i većeg smanjenja telesne mase (-3,47 kg u poređenju sa -0,43 kg). Početne vrednosti ovih parametara bile su slične u obe grupe. U obe grupe zabeležena je slična učestalost pojave blagih hipoglikemijskih epizoda, i nije zabeležena nijedna ozbiljna hipoglikemijska epizoda.

U kliničkim ispitivanjima koja se sprovode tokom dužeg vremenskog perioda, vrednosti glikemije našte kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 1, koji su primali bazal-bolusnu insulinsku terapiju, poboljšane su primenom leka Levemir u poređenju sa NPH insulinom. Glikemijska regulacija (HbA<sub>1c</sub>) koja se postiže primenom leka Levemir se mogla uporediti sa NPH insulinom, pri čemu je rizik od pojave hipoglikemije tokom noći bio manji i nije se dovodio u vezu sa porastom telesne mase.

Pojava hipoglikemija tokom bazal-bolus insulinske terapije u sprovedenim kliničkim ispitivanjima bila je slična i pri primeni leka Levemir i NPH insulina. Analizom pojave noćnih hipoglikemija kod pacijenata koji boluju od dijabetes melitusa tip 1 ustanovljen je značajno manji rizik od pojave blažih oblika noćnih hipoglikemija (pacijent je u mogućnosti da sam sebi pomogne, hipoglikemija potvrđena na osnovu vrednosti kapilarne glikemije manje od 2,8 mmol/l ili 3,1 mmol/l, izražene kao plazma glukoza), nego kod pacijenata na terapiji NPH insulinom, dok se kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 ne uočava razlika.

Zapažen je razvoj antitela pri primeni leka Levemir. Međutim, nije se pokazalo da ovo ima ikakvog dejstva na regulaciju glikemije.

### Trudnoća

U prospektivnoj neintervencijskoj postmarketinškoj studiji bezbednosti, kod trudnica sa dijabetesom tip 1 ili tip 2, koje su bile izložene leku Levemir (n=727, 680 živorođene dece) ili drugim bazalnim insulinima (n=730, 668 živorođene dece), praćeni su ishodi trudnoće.

Nije primećena statistički značajna razlika između leka Levemir i drugih bazalnih insulina za komponente krajnje tačke malformacije (indukovani pobačaj usled glavnih urođenih malformacija, velike urođene malformacije ili manje urođene malformacije). Rezultati studije ukazuju da lek Levemir nije povezan sa velikim rizikom od negativnih ishoda trudnoće, kod žena sa postojećim dijabetesom, u poređenju sa drugim bazalnim insulinama.

Lek Levemir je ispitivan u otvorenom randomizovanom kontrolisanom kliničkom ispitivanju u kome su trudnice sa dijabetes melitusom tip 1 (n=310) primale u bazal-bolusnom insulinskom režimu, lek Levemir (n=152) ili NPH insulin (n=158) kao bazalni insulin, oba u kombinaciji sa lekom NovoRapid.

Lek Levemir nije bio inferiorniji u poređenju sa NPH insulinom u odnosu na izmerene vrednosti HbA<sub>1c</sub> u 36-oj gestacionoj nedelji (GN), a smanjenje srednje vrednosti HbA<sub>1c</sub> tokom trudnoće bilo je slično.

### Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost leka Levemir je ispitivana kod adolescenata i dece (n=1045 ukupno) tokom 12 meseci u tri randomizovana kontrolisana klinička ispitivanja; studije su obuhvatale ukupno 167 dece uzrasta 1-5 godina. Sva klinička ispitivanja su pokazala da je glikemijska kontrola (HbA<sub>1c</sub>) sa lekom Levemir datim u bazal-bolusnoj terapiji uporediva sa NPH insulinom i insulin degludekom, koristeći neinferiornu granicu od 0,4%. U ispitivanju u kome se upoređivao lek Levemir sa insulin degludekom, stopa epizoda hiperglikemije praćene ketozom bila je značajno viša kod terapije sa lekom Levemir, 1,09 u poređenju sa 0,68 epizoda po pacijent-godini izloženosti. Manje povećanje telesne mase (SD rezultat, telesna masa korigovana u odnosu na pol i uzrast) je uočeno sa lekom Levemir nego sa NPH insulinom.

Kliničko ispitivanje koje je uključivalo decu stariju od 2 godine je produženo za još 12 meseci (ukupno 24 meseca terapije) da bi se procenilo stvaranje antitela u toku dugotrajne primene leka Levemir. Nakon povećanja antitela na insulin tokom prve godine, antitela na insulin su se smanjila tokom druge godine na nivo blago povišen u odnosu na nivo pre kliničkog ispitivanja. Rezultati pokazuju da razvoj antitela nije imao negativan efekat na glikemijsku kontrolu i dozu leka Levemir.

Podaci o efikasnosti i bezbednosti kod adolescenata sa dijabetesom tipa 2 ekstrapolirani su iz podataka za decu, adolescente i odrasle pacijente sa dijabetesom tip 1, kao i za odrasle pacijente sa dijabetesom tip 2. Rezultati se oslanjaju na upotrebu leka Levemir kod adolescenata sa dijabetesom tip 2.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Maksimalna koncentracija leka u serumu se postiže između 6 i 8 sati nakon primene. Kada se primenjuje dva puta dnevno, stabilizovanje koncentracije leka u serumu se postiže nakon primene 2–3 doze. Individualne varijacije u resorpciji su manje izražene prilikom primene leka Levemir nego kod ostalih bazalnih insulinskih lekova.

Apsolutna bioraspoloživost insulin detemira nakon potkožne primene je oko 60%.

### Distribucija

Prividni volumen distribucije leka Levemir (oko 0,1 L/kg) ukazuje da je slobodna frakcija insulin detemira u krvi visoka.

Rezultati *in vitro* i *in vivo* ispitivanja vezivanja za proteine pokazuju da ne postoji klinički relevantna interakcija između insulin detemira i masnih kiselina ili drugih lekova koji se vezuju za proteine.

### Biotransformacija

Razgradnja insulina detemira je slična degradaciji humanih insulina; ni jedan od nastalih metabolita nije aktivan.

### Eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije nakon potkožne primene leka određeno je brzinom resorpcije iz potkožnog tkiva. Terminalno poluvreme eliminacije je između 5 i 7 sati nakon primene, u zavisnosti od doze.

### Linearnost

Proporcionalnost doze i koncentracije u serumu (maksimalna koncentracija, stepen resorpcije) primećena je nakon potkožne primene u terapijskoj dozi.

Nisu primećene ni farmakokinetičke ni farmakodinamske interakcije između liraglutida i leka Levemir kada se primenjuje pojedinačna doza leka Levemir od 0,5 jedinica/kg sa 1,8 mg liraglutida u stanju ravnoteže kod pacijenata sa dijabetesom tip 2.

### Posebne populacije pacijenata

#### *Stariji pacijenti (≥ 65 godina)*

Ne postoji klinički relevantna razlika u farmakokinetici leka Levemir između starijih i mlađih pacijenata.

#### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

Ne postoji klinički relevantna razlika u farmakokinetici leka Levemir između pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre i zdravih osoba. S obzirom da opsežna farmakokinetička ispitivanja sa lekom Levemir kod ove grupe pacijenata nisu vršena, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije glukoze u plazmi kod ove populacije pacijenata.

#### *Pol*

Ne postoji klinički relevantna razlika između polova u farmakokinetičkim svojstvima leka Levemir.

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetička svojstva leka Levemir ispitivana su kod mlađe dece (od 1 do 5 godina), dece (od 6 do 12 godina) i adolescenata (od 13 do 17 godina) i upoređivana sa odraslim pacijentima obolelim od dijabetesa melitusa tip 1. Nije uočena klinički relevantna razlika u farmakokinetičkim svojstvima između mlađe dece, dece, adolescenata i odraslih.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih farmakoloških ispitivanja bezbednosti, toksičnosti posle ponovljenih doza, genotoksičnosti i toksičnosti na reprodukciju i razvoj, ne ukazuju na poseban rizik za humanu primenu. Podaci o afinitetu leka za receptor i rezultati *in-vitro* testova mitogenosti ne upućuju na dokaze da je mitogeni potencijal insulina detemira veći u odnosu na humani insulin.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Glicerol  
Fenol  
m-Krezol  
Cink-acetat  
Natrijum-hidrogenfosfat, dihidrat  
Natrijum-hlorid  
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)

Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)  
Voda za injekcije

## 6.2. Inkompatibilnost

Supstance koje se dodaju leku Levemir mogu izazvati razgradnju insulin detemira, npr. lekovi koji sadrže tirole ili sulfite. Lek Levemir ne treba dodavati infuzionim rastvorima.

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

## 6.3. Rok upotrebe

Pre otvaranja: 30 meseci.

Nakon prvog otvaranja ili ako se nosi kao rezervni: Lek se može čuvati najduže 6 nedelja.

## 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

Pre otvaranja: Lek čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Čuvati udaljeno od elementa za hlađenje. Ne zamrzavati.

Tokom upotrebe ili ako se nosi kao rezervni: Čuvati na temperaturi do 30°C. Može se čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati.

Obavezno vratiti poklopac na FlexPen u cilju zaštite od svetlosti.

## 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je višedozni napunjen injekcioni pen od polipropilena (koji se baca nakon što se potroši), sa 3 mL rastvora u ulošku (staklo tip 1), sa klipom (bromobutil) i gumenim zatvaračem (bromobutil/poliizopren).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 napunjenih injekcionih penova (bez igala priloženih u pakovanju) i Uputstvo za lek.

## 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Ovaj lek se ne sme koristiti ako vodeni rastvor nije bistar i bezbojan.  
Lek Levemir koji je bio zamrznut ne sme se koristiti.

Pacijenta treba savetovati da baci iglu posle svake primene.

Igle i napunjen injekcioni pen treba da koristi isključivo jedna osoba.

Uložak se ne sme ponovo puniti.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## 7. NOSILAC DOZVOLE

NOVO NORDISK PHARMA DOO BEOGRAD  
Milutina Milankovića 9b,

Beograd

**8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03794-20-001

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 04.11.2005.

Datum poslednje obnove dozvole: 16.07.2021.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jul, 2021.