

## **Состав**

*действующее вещество:* 1 мл раствора для инъекций содержит 100 ЕД ( $\approx 14,2$  мг) инсулина детемир (рДНК) \*;

1 предварительно наполненная шприц-ручка содержит 3 мл, что эквивалентно 300 ЕД;

1 единица (ЕД) инсулина детемир соответствует 1 МЕ человеческого инсулина;

*вспомогательные вещества:* глицерин фенол; метакрезол; цинка ацетат, дигидрат; натрия фосфат, дигидрат; натрия хлорид, соляная кислота разбавленная, натрия гидроксид, вода для инъекций.

\* Произведенный по технологии рДНК в *Saccharomyces cerevisiae*.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачный, бесцветный, нейтральный раствор.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противодиабетические препараты. Инсулин и аналоги для инъекций средней продолжительности действия. Код АТХ А10А С01.

## **Фармакодинамика**

Левемир® ФлексПен - растворимый аналог базального инсулина с пролонгированным профилем действия, который применяется в качестве базального инсулина.

Сахароснижающий эффект препарата заключается в содействии поглощению глюкозы тканями после связывания инсулина с рецепторами мышечных и жировых клеток, а также в одновременном угнетении выделения глюкозы из печени.

Профиль времени действия препарата Левемир® ФлексПен статистически значительно менее вариативный, чем инсулина нейтрального протамина Хагедорна (НПХ-инсулин).

Пролонгированное действие препарата обусловлено тесной взаимосвязью молекул инсулина детемир в местах инъекций и присоединением к ним альбумина через боковую цепь жирной кислоты. По сравнению с инсулином НПХ, инсулин детемир медленнее распределяется в периферических тканях-мишенях. Этот комбинированный механизм пролонгации действия обуславливает более предсказуемо всасывания и профиль действия препарата Левемир® ФлексПен, чем инсулина НПХ.

Действие препарата длится до 24 часов в зависимости от дозы, что позволяет ограничиваться одной или двумя инъекциями в сутки. При введении дважды в сутки стабилизации гликемии можно достичь после 2-3 инъекций. При введении препарата Левемир® ФлексПен из расчета 0,2-0,4 ЕД / кг массы тела более 50% максимального эффекта достигается в течение 3-4 часов и продолжается около 14 часов после инъекции.

После подкожного введения препарата фармакологический эффект (максимальный эффект, длительность действия, общий эффект) пропорционален дозе препарата.

В ходе долгосрочных клинических исследований применения препарата Левемир® ФлексПен обеспечивало меньше повседневные колебания уровня глюкозы натощак по сравнению с инсулином НПХ.

По данным исследований, проведенных с участием больных диабетом II типа, которые применяли базальный инсулин в сочетании с пероральными сахароснижающими средствами, эффективность контроля гликемии (HbA1C) при применении препарата Левемир® ФлексПен сопоставимо с эффективностью инсулина НПХ и инсулина гларгин, при этом наблюдается меньший прирост массы тела (табл. 1).

Таблица 1

Изменение массы тела после лечения инсулином:

Продолжительность исследования	Инсулин детемир один раз в сутки	Инсулин детемир 2 раза в сутки	НПХ-инсулин	Инсулин гларгин
20 недель	+0,7 кг		+1,6 кг	

26 недель		+1,2 кг	+2,8 кг	
52 недели	+2,3 кг	+3,7 кг		+4,0 кг

В группе больных, которые получали комбинированное лечение сахароснижающими средствами и препаратом Левемир® ФлексПен, случаи гипогликемии в ночные часы наблюдались на 61-65% реже по сравнению с приемом инсулина НПХ.

Открытое рандомизированное клиническое исследование, проведенное с участием больных сахарным диабетом II типа, с помощью пероральных противодиабетических препаратов не достигли целевого уровня контроля гликемии, было начато с 12-недельного подготовительного периода, во время которого больные получали лираглутид + метформин. В конце этого периода у 61% больных уровень HbA1C снизился <7%. 39% больных, не достигших целевого уровня HbA1C, были разделены на две группы: первая дополнительно один раз в сутки получала Левемир® ФлексПен (n = 160), а вторая продолжала лечение комбинацией лираглутид + метформин (n = 149). Лечение обеих групп продолжалось 52 недели.

Добавление препарата Левемир® ФлексПен после 52 недель способствовало дальнейшему снижению уровня HbA1C от 7,6 до 7,1%. При этом не было зарегистрировано случаев тяжелой гипогликемии. Тяжелой гипогликемией определяли состояние, когда больной не способен самостоятельно оказать себе помощь и когда необходимо вводить глюкагон или внутривенно глюкозу (табл. 2).

Таблица 2

Данные клинического исследования: добавление препарата Левемир® ФлексПен в комбинации лираглутид + метформин:

Показатель	Недели исследования	Рандомизированы	Рандомизированы	P
		Левемир® ФлексПен + лираглутид + метформин N = 160	Лираглутид + метформин N = 149	

Среднее изменение HbA1c от исходного уровня, %	0-26	-0,51	0,02	<0,0001
	0-52	-0,50	0,01	<0,0001
Доля больных, достигших целевого уровня HbA1c <7 %, %	0-26	43,1	16,8	<0,0001
	0-52	51,9	21,5	<0,0001
Изменение массы тела от исходного уровня, кг	0-26	-0,16	-0,95	0,0283
	0-52	-0,05	-1,02	0,0416
случаи легкой гипогликемии, случаев на пациенто-лет	0-26	0,286	0,029	0,0037
	0-52	0,228	0,034	0,0011

В 26-недельном двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании изучались эффективность и безопасность добавления лираглутид (в дозе 1,8 мг) по сравнению с плацебо для больных сахарным диабетом II типа с неадекватным контролем заболевания при применении базального инсулина с / без метформина. Дозу инсулина уменьшали на 20% пациентам с начальным HbA1c  $\leq 8,0\%$  с целью минимизации риска гипогликемии. В дальнейшем пациентам разрешалось титровать дозу инсулина в такой, не превышала их дозу инсулина перед рандомизации. Левемир® ФлексПен применяли в качестве базального инсулина 33% пациентов (n = 147) (97,3% пациентов применяли метформин). У этих пациентов добавления лираглутид привело к большему снижению HbA1c по сравнению с плацебо (до 6,93% против 8,24%), к большему снижению глюкозы в сыворотке крови натощак (до 7,2 ммоль / л против 8,13 ммоль / л) и к большему снижению массы тела (-3,47 кг против -0,43 кг). Исходные уровни этих показателей были одинаковыми в обеих группах. Количество легких гипогликемий была подобная, и не было зарегистрировано случаев тяжелой гипогликемии в обеих группах.

При исследовании эффективности длительного (<sup>3</sup> 6 месяцев) лечения больных сахарным диабетом I типа оптимизация контроля гликемии (по данным уровня глюкозы в крови натощак и HbA1c) при применении препарата Левемир® ФлексПен оказывалась совершенной по сравнению с введением инсулина НПХ

как базально-болюсной терапии. При этом у больных не увеличивалась масса тела и снижался риск возникновения гипогликемии во время ночного сна. После введения препарата Левемир® ФлексПен профиль концентрации глюкозы в ночные часы более беспииковый, чем после введения инсулина НПХ, что приводило к уменьшению риска развития гипогликемии.

На фоне применения препарата Левемир® ФлексПен бывали случаи развития антител, однако это никак не влияло на контроль гликемии.

### *Беременность*

Эффективность препарата Левемир® ФлексПен было оценено в ходе открытого рандомизированного клинического исследования, проведенного с участием беременных женщин, больных сахарным диабетом I типа (n = 310). Одна группа женщин (n = 152) в базально-болюсном режиме получала Левемир® ФлексПен, а вторая (n = 158) - как базальный инсулин получала НПХ-инсулин. Обе группы болюсно получали НовоРапид®. На 36 неделю гестации Левемир® ФлексПен не хуже НПХ-инсулин снижал уровень HbA1c в крови (табл. 3).

Таблица 3

Контроль уровня глюкозы в крови у беременных.

	Левемир® ФлексПен®	НПХ- инсулин	Разница / Коэффициент достоверности / Относительная частота 95% ДИ
Средний уровень HbA1c (%) 36-я неделя гестации	6,27	6,33	Разница : -0,06 [-0,21; 0,08]
Средний уровень глюкозы натощак на 36-й неделе гестации (ммоль / л)	4,76	5,41	Разница : -0,65 [-1,19; -0,12]

Доля пациентов, достигших показателя HbA1c ≤6% в обеих группах на 24-м и 36-й неделе гестации (%)	41	32	Коэффициент вероятности: 1,36 [0,78; 2,37]
Общее количество эпизодов тяжелой гипогликемии во время беременности (на пациенто-год)	1,1	1,2	Относительная частота: 0,82 [0,39; 1,75]

ДИ - доверительный интервал.

### *Дети*

Эффективность и безопасность препарата Левемир® ФлексПен исследовали в течение 12 месяцев в ходе трех рандомизированных контролируемых клинических исследований, проведенных с участием детей и подростков (всего 1045 человек); в исследованиях принимали участие 167 детей 1-5 лет. Исследования показали, что эффективность контроля гликемии (по уровню HbA1C) при лечении препаратом Левемир® ФлексПен в базально-болюсном режиме сравнима с таковой при лечении НПХ-инсулином и инсулином деглюдек. Во время исследования лекарственного средства Левемир® ФлексПен и инсулина деглюдек частота гипергликемических эпизодов с кетозом была достоверно выше при применении препарата Левемир® ФлексПен: 1,09 и 0,68 эпизода на пациенто-год экспозиции соответственно. Кроме того, при лечении препаратом Левемир® ФлексПен отмечено меньший прирост массы тела (SD, масса тела, скорректированная по возрасту и полу), чем при применении НПХ-инсулина.

Для оценки возможности образования антител при длительном лечении препаратом Левемир® ФлексПен у детей (более 2 лет) исследования было удлиненное еще на 12 месяцев (всего 24 ребенка). После повышения уровня антител к инсулину в течение первого года лечения Левемир® ФлексПен их концентрация в течение второго года лечения снизилась до уровня, который несколько превышал до начала лечения. Полученные результаты указывают на то, что образование антител не имеет негативного влияния на эффективность контроля гликемии и величину дозы Левемир® ФлексПен.

Эффективность и безопасность для подростков с сахарным диабетом II типа определялись по данным исследований с участием детей, подростков и взрослых с сахарным диабетом I типа и взрослых с сахарным диабетом II типа. Результаты подтверждают возможность применения лекарственного средства Левемир® ФлексПен подросткам с сахарным диабетом II типа.

### **Фармакокинетика**

*Всасывание.* Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 6-8 ч после введения. При введении два раза в сутки стабилизация гликемии достигается после 2-3 инъекций. Индивидуальная вариативность интенсивности всасывания препарата Левемир® ФлексПен меньше, чем других базальных препаратов инсулина.

*Биодоступность* инсулина детемир при подкожном введении составляет около 60%.

*Распределение.* Объем распределения препарата Левемир® ФлексПен (примерно 0,1 л / кг) свидетельствует о том, что значительная часть инсулина детемир циркулирует в крови.

Данные исследований связывания с белками *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют об отсутствии клинически значимого взаимодействия инсулина детемир с жирными кислотами или с другими связанными с белками лекарственными средствами.

*Метаболизм.* Распад препарата Левемир® ФлексПен происходит так же, как и человеческого инсулина; все метаболиты, образовавшиеся не имеют биологической активности.

*Выведение.* Продолжительность конечного периода полувыведения после подкожного введения зависит от скорости всасывания в подкожной клетчатке. Она составляет 5-7 часов в зависимости от дозы.

*Линейность.* После подкожного введения концентрация в сыворотке крови пропорциональна введенной дозе (максимальная концентрация, интенсивность всасывания). Различий в значениях показателей фармакокинетики препарата Левемир® ФлексПен в зависимости от пола пациента не выявлено.

У больных сахарным диабетом II типа не отмечалось фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия между лираглутид и препаратом Левемир® ФлексПен при введении препарата Левемир® ФлексПен в разовой дозе 0,5 ЕД / кг и лираглутид в дозе 1,8 мг в равновесном состоянии.

Особые группы больных. Фармакокинетику лекарственного средства Левемир® ФлексПен исследовали у детей младшего возраста (1-5 лет), детей старшего возраста (6-12 лет) и подростков (13-17 лет) и сравнивали с данными взрослых, больных сахарным диабетом I типа. При этом клинически значимых различий фармакокинетики у детей младшего возраста, детей старшего возраста, подростков и взрослых обнаружено не было. Также не было выявлено различий фармакокинетики препарата Левемир® ФлексПен у пожилых и молодых людей, у больных с нарушениями функции почек и печени и здоровых добровольцев.

## **Показания**

Левемир® ФлексПен предназначен для лечения сахарного диабета у взрослых, подростков и детей от 1 года.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к инсулину детемиру или к любому ингредиенту препарата (см. Раздел «Вспомогательные вещества»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Как известно, ряд лекарственных средств влияет на обмен глюкозы.

*Лекарственные средства, которые могут снижать потребность в инсулине.*

Пероральные сахароснижающие средства (ПСС), ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ (АПФ), салицилаты, анаболические стероиды и сульфаниламиды.

*Лекарственные средства, которые могут повышать потребность в инсулине.*

- Пероральные контрацептивы, тиазиды, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, симпатомиметики, гормон роста и даназол.
- $\beta$ -адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии и замедлять восстановление после гипогликемии.
- Октреотид/ланреотид может как снижать, так и повышать потребность в инсулине.
- Алкоголь может усиливать или ослаблять сахароснижающий эффект инсулина.

## **Особенности применения**



Перед путешествием со сменой часовых поясов больным следует получить консультацию врача, поскольку при этом изменяется график инъекций инсулина и приема пищи.

### *Гипергликемия*

Неадекватное дозирование или прекращение лечения (особенно при сахарном диабете I типа) может привести к гипергликемии и диабетического кетоацидоза. Обычно первые симптомы гипергликемии развиваются постепенно, в течение нескольких часов или суток. Они включают ощущение жажды, частое мочеиспускание, тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потерю аппетита, а также запах ацетона в выдыхаемом воздухе.

При сахарном диабете I типа гипергликемия, что не лечится, приводит к диабетического кетоацидоза, который потенциально является смертельно опасным.

### *Гипогликемия*

Пропуски еды или непредвиденная интенсивная физическая нагрузка могут привести к гипогликемии.

У детей необходимо следить за соответствием дозы инсулина (особенно при применении базально-болюсного режима) количества принимаемой пищи, физической нагрузке для минимизации риска гипогликемии.

Гипогликемия может возникнуть, когда доза инсулина существенно превышает потребность больного в нем (см. Разделы «Передозировка», «Побочные реакции»).

Левемир® ФлексПен не следует вводить при гипогликемии или если есть подозрение, что у пациента развивается гипогликемия. После стабилизации уровня глюкозы в крови следует рассмотреть необходимость корректировки дозы препарата.

Больные, у которых существенно улучшен контроль уровня глюкозы в крови благодаря интенсивной инсулинотерапии, могут отметить изменения привычных симптомов-предвестников гипогликемии, о чем их следует заблаговременно предупредить. Привычные симптомы-предвестники могут исчезнуть у больных, длительно болеющих сахарным диабетом.

Сопутствующие заболевания, особенно инфекции и лихорадочные состояния, обычно повышают потребность больного в инсулине. Необходимость изменения дозы инсулина может возникать при сопутствующих заболеваниях, которые

поражают почки, печень, надпочечники, гипофиз или щитовидную железу.

При переводе больных на другие типы инсулина ранние симптомы-предвестники гипогликемии могут измениться или стать менее выраженными по сравнению с приемом предыдущего препарата инсулина.

### *Перевод с других препаратов инсулина*

Перевод больного на другой тип или вид инсулина происходит под строгим медицинским контролем. Изменение концентрации, вида (производителя), типа, происхождения инсулина (инсулин животного происхождения, человеческий инсулин или аналог человеческого инсулина) и / или метода производства может обусловить необходимость коррекции дозы инсулина. При переводе больного на инъекции препарата Левемир® ФлексПен может возникнуть потребность изменить привычную дозу инсулина. Необходимость подбора дозы может возникнуть как при первом введении нового препарата, так и в течение первых нескольких недель или месяцев его применения.

### *Реакции в месте инъекции*

При применении препаратов инсулина возможно развитие реакций в месте введения в виде боли, покраснение, зуд, крапивница, синяков, отека и воспаления. Постоянная смена места инъекции может снизить частоту или предотвратить развитие этих реакций. Реакции обычно проходят через несколько дней или недель. Редко изменения в месте инъекции могут потребовать отмены препарата Левемир® ФлексПен.

### *Комбинация тиазолидиндионов (пиоглитазон, розиглитазон) препаратов инсулина*

При применении тиазолидиндионов в сочетании с инсулином сообщалось о случаях развития застойной сердечной недостаточности, особенно у больных с факторами риска развития застойной сердечной недостаточности. Это следует учитывать при назначении лечения комбинацией тиазолидиндионов с инсулином. При комбинированном применении этих препаратов пациенты должны находиться под наблюдением врача по развитию признаков и симптомов застойной сердечной недостаточности, увеличение массы тела и возникновения отека. В случае какого-либо ухудшения функции сердца лечение Тиазолидиндионы следует прекратить.

Левемир® ФлексПен содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), поэтому можно считать, что препарат не содержит натрия.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Реакция больного и его способность концентрировать внимание могут быть нарушены при гипогликемии, может стать фактором риска в ситуациях, когда эта способность приобретает особое значение (например, при управлении автомобилем или работе с другими механизмами).

Больным следует рекомендовать принимать меры по профилактике гипогликемии перед тем, как садиться за руль, что особенно важно для больных, у которых ослаблены или отсутствуют симптомы-предвестники гипогликемии или эпизоды гипогликемии возникают часто. При таких обстоятельствах следует взвесить целесообразность управления автомобилем.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность*

Левемир® ФлексПен можно применять во время беременности, но при этом любую потенциальную пользу следует сопоставить с возможным повышением риска негативного влияния на течение беременности.

В ходе открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования, проведенного с участием беременных женщин ( $n = 310$ ) с сахарным диабетом I типа, одна группа ( $n = 152$ ) получала в базально-болюсном режиме Левемир® ФлексПен, а вторая ( $n = 158$ ) в качестве базальный инсулин - нейтральный протамин Хагедорна (НПХ-инсулин). Обе группы болюсно получали НовоРапид®.

Первичной целью этого исследования было дать оценку эффективности применения препарата Левемир® ФлексПен для оптимизации регуляции уровня глюкозы в крови беременных женщин с сахарным диабетом. Полученные результаты свидетельствуют об одинаковой эффективности инсулина детемир и НПХ-инсулина во время беременности, а также безопасность их применения для течения беременности, развития плода и новорожденного (см. Раздел «Фармакологические»).

Полученные после выпуска препарата на рынок дополнительные данные о результатах беременности 300 женщин, которых лечили препаратом Левемир® ФлексПен, свидетельствуют об отсутствии его негативного влияния на течение беременности; он не повышает риск возникновения пороков развития плода и не оказывает токсического действия на плод и новорожденного.

Опыты на животных не выявили влияния препарата Левемир® ФлексПен на репродуктивную способность.

Рекомендуется усилить контроль за лечением беременных, больных сахарным диабетом, в течение всего периода беременности, а также при подозрении на беременность. Потребность в инсулине обычно снижается в I триместре беременности и существенно возрастает во втором и третьем триместрах. После родов потребность в инсулине быстро возвращается к исходному уровню.

#### *Период кормления грудью*

Неизвестно, выводится инсулин детемир в грудное молоко. Не следует ожидать какого-либо влияния на новорожденного, так как в пищеварительном тракте ребенка инсулин детемир как пептид переваривается до аминокислот.

В период кормления грудью может возникнуть необходимость коррекции дозы инсулина и диеты.

#### *Фертильность*

Исследования на животных не выявили вредного влияния на способность к оплодотворению.

### **Способ применения и дозы**

#### *Дозировка*

Левемир® ФлексПен - растворимый аналог базального инсулина пролонгированного действия (до 24 часов).

По сравнению с другими препаратами инсулина, базально-болюсная терапия с применением препарата Левемир® ФлексПен не вызывает увеличение массы тела. Снижение риска ночной гипогликемии по сравнению с НПХ-инсулином позволяет проводить более интенсивное титрование для достижения целевых уровней глюкозы в крови в составе базально-болюсной терапии.

Левемир® ФлексПен обеспечивает лучший контроль гликемии по показателю уровня глюкозы в плазме крови натощак по сравнению с НПХ-инсулином.

Левемир® ФлексПен можно применять отдельно как базальный инсулин или в комбинации с болюсным инсулином. Препарат также можно применять с пероральными сахароснижающими средствами и / или агонистами рецепторов ГПП-1.

В комбинации с пероральными сахароснижающими средствами или при добавлении к агонистов рецепторов ГПП-1 у взрослых пациентов рекомендуется начинать лечение препаратом Левемир® ФлексПен по введению 0,1-0,2 единиц / кг массы тела или 10 единиц один раз в сутки. Дозу препарата следует подбирать в зависимости от потребности больного.

При добавлении агонистов рецепторов ГПП-1 к препарату Левемир® ФлексПен рекомендуется снизить дозу препарата на 20% для снижения риска гипогликемии. Впоследствии, дозу следует приспосабливать к потребностям больного.

При индивидуальном подборе доз у взрослых рекомендуется использовать два следующих руководства:

Таблица 4

*Титрования для взрослых с сахарным диабетом II типа:*

Средние показатели уровня глюкозы в крови при самостоятельном измерении перед завтраком	На сколько изменяется доза Левемир® ФлексПен
> 10,0 ммоль/л (180 мг/дл)	+ 8 единиц
9,1-10,0 ммоль/л (163-180 мг/дл)	+ 6 единиц
8,1-9,0 ммоль/л (145-162 мг/дл)	+ 4 единицы
7,1-8,0 ммоль/л (127-144 мг/дл)	+ 2 единицы
6,1-7,0 ммоль/л (109-126 мг/дл)	+ 2 единицы
4,1-6,0 ммоль/л (73-108 мг/дл)	Доза не меняется
3,1-4,0 ммоль/л (56-72 мг/дл)	- 2 единицы
< 3,1 ммоль/л (< 56 мг/дл)	- 4 единицы

Таблица 5

*Рекомендации для взрослых с сахарным диабетом II типа при самостоятельном титровании:*

Средние показатели уровня глюкозы в крови при самостоятельном измерении перед завтраком	На сколько изменяется доза Левемир® ФлексПен
> 6,0 ммоль/л (108 мг/дл)	+ 3 единицы
4,0-6,0 ммоль/л (72-108 мг/дл)	Доза не меняется
< 4,0 ммоль/л (72 мг/дл)	- 3 единицы

В случае, если Левемир® ФлексПен является компонентом базально-болюсного режима инсулинотерапии, его вводят один или два раза в сутки в зависимости от потребности больного.

*Дозу препарата подбирают индивидуально.*

В зависимости от потребностей больного Левемир® ФлексПен вводят один или два раза в сутки.

Для больных, для оптимизации контроля гликемии нуждаются в двукратном введении препарата, вечернюю дозу следует вводить перед ужином или перед сном. Необходимость подбора дозы может возникнуть при повышенных физических нагрузках, смене привычного режима питания и возникновении сопутствующих заболеваний.

Особые группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$  лет)*

Левемир® ФлексПен можно применять пациентам пожилого возраста. Пациентам пожилого возраста следует проводить более тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови и индивидуально подбирать дозу препарата.

*Нарушение функции почек и печени*

Нарушение функции почек или печени могут снижать потребность больного в инсулине.

Пациентам с нарушениями функции почек или печени следует проводить более тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови и индивидуально подбирать дозу препарата.

## *Дети*

Левемир® ФлексПен можно применять подросткам и детям в возрасте от 1 года (см. Раздел «Фармакологические»). При переходе с другой базального инсулина на Левемир® ФлексПен для минимизации риска гипогликемии следует рассмотреть необходимость снижения дозы базального и болюсного инсулина на индивидуальной основе (см. «Особенности применения»).

Необходимо усилить мониторинг уровня глюкозы у детей и подростков, а дозу лекарственного средства Левемир® ФлексПен подбирать индивидуально.

Безопасность и эффективность применения лекарственного средства Левемир® ФлексПен детям в возрасте до 1 года не установлено. Данные отсутствуют.

### *Переход с других препаратов инсулина на Левемир® ФлексПен*

Переход на лечение препаратом Левемир® ФлексПен больных, ранее получавших инсулины средней продолжительности действия или пролонгированного действия, требует подбора доз и времени введения (см. Раздел «Особенности применения»).

При переходе по применению НПХ-инсулина два раза в сутки на применение препарата Левемир® ФлексПен один раз в сутки можно рассмотреть снижение начальной дозы на 20% от суточной дозы базального инсулина. После этого дозу препарата следует подбирать индивидуально.

В период перевода на препарат Левемир® ФлексПен, а также в первые недели лечения рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

При комплексной противодиабетической терапии необходимо подобрать дозы и режим применения препаратов (дозы и время введения инсулинов короткого / быстрого действия или дозы пероральных противодиабетических средств).

### *Введение препарата*

Левемир® ФлексПен вводят только подкожно. Препарат нельзя вводить внутривенно, так как это может вызвать тяжелую гипогликемию. Введения следует избегать. Левемир® ФлексПен нельзя применять в инсулиновых инфузионных насосах.

Левемир® ФлексПен вводят под кожу бедра, передней брюшной стенки или плеча. Места инъекций следует менять даже в пределах одного участка для снижения риска липодистрофии. Продолжительность действия может изменяться в зависимости от дозы, места инъекции, скорости кровотока,

температуры тела и уровня физической активности. Препарат можно вводить в любое время в течение суток, но каждый день в одно и то же время. Пациенты, которым для оптимизации контроля уровня глюкозы нужно применять препарат два раза в сутки, могут вводить вторую дозу вечером или перед сном.

Предварительно наполнена шприц-ручка Левемир® ФлексПен предназначена для применения с одноразовыми иглами НовоФайн или НовоТвист® длиной до 8 мм. Левемир® ФлексПен дает возможность вводить дозу от 1 до 60 единиц с шагом в 1 единицу.

Шприц-ручки Левемир® ФлексПен имеют различную окраску картриджей и поставляются инструкции в упаковке с подробной информацией для применения.

Во избежание случайной путаницы / ошибочного применения лекарственного средства

Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости проверки этикетки инсулина перед каждым введением для того, чтобы случайно не спутать Левемир® ФлексПен с другими препаратами инсулина.

Порядок проведения инъекции лекарственного средства Левемир® ФлексПен

Прежде чем использовать шприц-ручку ФлексПен, необходимо внимательно прочитать инструкцию.

Если Вы не будете тщательно соблюдать инструкции, Вы можете ввести мало или много инсулина, что может привести к резкому повышению или снижению уровня глюкозы в крови.

ФлексПен - это инсулиновая предварительно наполнена шприц-ручка с селектором дозы, которая дает возможность выставить дозу от 1 до 60 единиц инсулина с шагом 1 единица. Левемир® ФлексПен используется с иглками НовоФайн или НовоТвист® длиной до 8 мм. Всегда имейте при себе запасную шприц-ручку на случай повреждения или потери препарата Левемир® ФлексПен.

Цвет шприц-ручки на рисунках отличается от цвета шприц-ручки ФлексПен.

Прежде чем использовать шприц-ручку ФлексПен, необходимо внимательно прочитать инструкцию.

Если Вы не будете тщательно придерживаться инструкции, Вы можете ввести мало или много инсулина, что может привести к резкому повышению или снижению уровня глюкозы в крови.



ФлексПен - это инсулиновая предварительно наполнена шприц-ручка с селектором дозы, которая дает возможность выставить дозу от 1 до 60 единиц инсулина с шагом 1 единица. Левемир® ФлексПен используется с иглками НовоФайн или НовоТвист® длиной до 8 мм. Всегда имейте при себе запасную шприц-ручку на случай повреждения или потери препарата Левемир® ФлексПен.

Цвет шприц-ручки на рисунках отличается от цвета шприц-ручки ФлексПен.

### *Подготовка шприц-ручки Левемир® ФлексПен к инъекции*

Проверьте название и цвет этикетки, чтобы удостовериться, что в шприц-ручке содержится необходимый тип инсулина. Это особенно важно, если Вы применяете более одного типа инсулина. Если Вы введете другой тип инсулина, уровень сахара в крови может значительно повыситься или понизиться.

Снять колпачок с шприц-ручки.

Удалить защитную этикетку с новой одноразовой иглы.

Плотно навинтить иглу на шприц-ручку ФлексПен.

Снять большой внешний колпачок иглы. Не выбрасывать его.

Снять внутренний колпачок иглы и выбросить его.

Никогда не пробуйте одеть снова снят внутренний колпачок иглы, так как можно пораниться иглой.

Всегда следует использовать новую иглу для каждой инъекции. Это уменьшит риск контаминации, инфицирование, истечение инсулина, блокировки иглы и неточного дозирования.

Не сгибать и не повреждать иглу перед использованием.

### *Проверка тока инсулина*

При использовании шприц-ручкой в картридже может накапливаться небольшой объем воздуха. Чтобы предотвратить инъекции воздуха и обеспечить ввод нужной дозы, необходимо сделать нижеследующем:

Выставить селектором дозы 2 единицы.

Удерживая ФлексПен вертикально иглой вверх, постучать осторожно пальцем по картриджу несколько раз, чтобы пузырьки воздуха собрались в верхней части картриджа.

Удерживая шприц-ручку вертикально иглой вверх, нажать пусковую кнопку. При этом селектор дозы вернется к нулевой отметке.

На кончике иглы должна появиться капля инсулина. Если этого не произойдет, заменить иглу и повторять эту процедуру не более 6 раз.

Если капля инсулина все же не появляется, это указывает на то, что шприц-ручку испорчено и следует использовать новую шприц-ручку.

Перед проведением инъекции всегда необходимо убедиться, что капля появилась на кончике иглы. Это подтвердит, что инсулин поступает через иглу. Если капля не появилась, Вы совсем не сможете ввести инсулин, даже если селектор дозы будет двигаться. Это указывает на то, что игла заблокирована или повреждена.

Всегда проверяйте поток инсулина через иглу перед инъекцией. Если Вы этого не сделаете, Вы можете получить мало инсулина или совсем его ввести. Это может привести к значительному повышению уровня сахара в крови.

### *Выставление дозы*

Убедиться, что селектор дозы установлен на «0»

Обратить селектор дозы, чтобы выбрать необходимое количество единиц для инъекции.

Выставленная доза может быть откорректирована в сторону увеличения или уменьшения вращением селектора дозы в соответствующем направлении. При вращении селектора в сторону уменьшения дозы следить за тем, чтобы случайно не нажать пусковую кнопку, поскольку это приведет к утечке инсулина.

Невозможно выставить дозу, которая превышает количество единиц, оставшейся в картридже.

Всегда используйте селектор дозы и указатель дозы, чтобы увидеть, сколько единиц Вы набрали перед инъекцией инсулина.

Не считайте щелчок шприц-ручки для выбора дозы. При выборе и введете неправильную дозу инсулина, уровень сахара в крови может значительно увеличиться или снизиться. Не используйте шкалу количества инсулина, который остался, потому что она только примерно показывает, сколько инсулина осталось в Вашей шприц-ручке.

### *Введение инсулина*

Ввести иглу под кожу. Соблюдать технику выполнения инъекции, которой научил врач или медсестра.

Ввести дозу, надавливая до края пусковую кнопку, пока «0» не сравнится с указателем дозы. Во время проведения инъекции нажимать только пусковую кнопку.

Вращения селектора дозы не приведет к введения инсулина.

Удерживая пусковую кнопку полностью нажатой

держат иглу под кожей не менее 6 секунд. Это обеспечивает введение полной дозы лекарственного средства.

Вытянуть иглу из-под кожи и отпустить пусковую кнопку.

Всегда убедитесь в том, что указатель дозы вернулся в «0» после инъекции. Если указатель дозы остановился перед тем, как вернуться к «0», полная доза не была введена, что может привести к значительному повышению уровня сахара в крови.

Закрывать иглу большим внешним колпачком, не касаясь его. Когда игла будет полностью накрыта большим внешним колпачком, осторожно прижать колпачок, а затем открутить иглу.

Осторожно утилизировать иглу и надеть колпачок на шприц-ручку.

Удалять иглу после каждой инъекции и хранить шприц-ручку ФлексПен без присоединенной иглы. Это уменьшит риск контаминации, инфицирование, истечение инсулина, блокировки иглы и неправильной дозировки.

### *Дополнительная важная информация*

Медицинские работники, родственники и другие лица, оказывающие помощь больному, должны быть очень осторожными с использованными иглами, чтобы снизить риск случайного укола иглой и перекрестного инфицирования.

Использованную шприц-ручку утилизировать без иглы.

Никогда не давайте Вашу шприц-ручку или иглу другим людям. Это может привести к перекрестного инфицирования.

Никогда не давайте Вашу шприц-ручку другим людям. Ваш препарат может быть опасен для их здоровья.

Храните Вашу шприц-ручку и иглы в местах, недоступных для других, особенно для детей.

## *Хранение и уход за шприц-ручкой*

Шприц-ручка ФлексПен предназначена для точной и безопасной работы. Обращаться с ней следует с осторожностью. Если она падала, повреждена или была деформирована, есть риск утечки инсулина. Это может быть причиной неправильной дозировки, что может привести к повышению или понижению уровня сахара в крови.

Все неиспользованные или поврежденные лекарственные средства должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

Поверхность шприц-ручки ФлексПен можно почистить, протирая ее ватой. Не следует смачивать шприц-ручку, мыть и смазывать ее. Это может повредить шприц-ручку.

Не следует заполнять повторно шприц-ручку ФлексПен. Не следует использовать этот препарат, если раствор не прозрачный, мутный и не водяной.

## **Дети**

Лекарственное средство применяют детям в возрасте от 1 года (см. «Способ применения и дозы»).

## **Передозировка**

Хотя для инсулина специфическое понятие передозировки не сформулировано, однако после его введения может развиваться гипогликемия в виде последовательных стадий, если применялись слишком высокие по сравнению с потребностями пациента дозы.

- Легкую гипогликемию можно лечить применением внутрь глюкозы или сладких продуктов. Поэтому больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно иметь при себе несколько продуктов, содержащих сахар.
- В случае тяжелой гипогликемии, когда больной находится в бессознательном состоянии, лица, прошедшие соответствующий инструктаж, должны ввести ему глюкагон подкожно или внутримышечно (от 0,5 до 1,0 мг). Медицинский работник может вводить больному глюкозу. Глюкозу также нужно вводить в случае, если больной не реагирует на введение глюкагона в течение 10-15 минут.

После того, как больной придет в сознание, ему следует принять продукты, содержащие углеводы, для предотвращения рецидива.

## **Побочные реакции**

Побочные реакции, которые наблюдаются у больных, получающих Левемир® ФлексПен, являются проявлениями фармакологического действия инсулина. Общая ожидаемая частота побочных реакций у пациентов, принимающих этот препарат, - 12%.

Частым побочным эффектом при инсулинотерапии является гипогликемия. Клинические исследования показали, что случаи тяжелой гипогликемии, при которых возникает необходимость оказания медицинской помощи другими лицами, наблюдаются примерно у 6% больных, принимающих Левемир® ФлексПен.

Реакции в месте введения препарата Левемир® ФлексПен встречаются несколько чаще, чем при применении препаратов человеческого инсулина. К этим реакциям относятся боль, покраснение, крапивница, воспаление, образование синяков, отечность и зуд в месте инъекции. Они обычно достаточно быстро проходят в течение нескольких дней или недель при продолжении лечения.

В начале применения инсулина могут возникать нарушения рефракции и отеки обычно эти реакции временные. Быстрое улучшение контроля уровня глюкозы в крови может повлиять на состояние «острой болевой невропатии», что является обычно обратимым. Резкое улучшение контроля гликемии вследствие интенсификации инсулинотерапии может сопровождаться временным обострением диабетической ретинопатии, тогда как длительное хорошо налажен контроль гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии.

Следующие побочные реакции наблюдались во время клинических исследований; явления классифицированы по классам систем органов по MedDRA. По частоте реакции распределены на те, что возникают очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); иногда ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ) редко ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ); очень редко ( $<1/10000$ ) и реакции неизвестной частоты (частоту которых невозможно определить по имеющимся данным).

*Со стороны иммунной системы.*

Крапивница, сыпь - нечасто.

Анафилактические реакции \* - очень редко.

*Со стороны метаболизма и питания.*

Гипогликемия \* - очень часто.

*Со стороны нервной системы.*

Периферические нейропатии (болезненные нейропатии) - редко.

*Со стороны органов зрения.*

Нарушения рефракции - очень редко.

Диабетическая ретинопатия - нечасто.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки.*

Липодистрофия \* - редко.

*Генерализованные нарушения и реакции в местах инъекций.*

Реакции в месте инъекции - редко.

Отек - редко.

\* - см. информацию ниже.

Описание отдельных побочных реакций.

*Анафилактические реакции.*

Симптомы генерализованной гиперчувствительности (включая генерализованные кожные высыпания, зуд, потливость, желудочно-кишечные расстройства, ангионевротический отек, затрудненное дыхание, учащенное сердцебиение, снижение артериального давления и головокружения/потерю сознания) встречаются очень редко, но могут быть потенциально опасными для жизни.

*Гипогликемия.*

Частым побочным эффектом является гипогликемия. Она может возникнуть, когда доза значительно превышает потребности больного в инсулине. Тяжелая гипогликемия может привести к потере сознания и/или возникновению судорог с последующими временными или постоянными нарушениями функции головного мозга и даже к летальному исходу. Симптомы гипогликемии обычно возникают внезапно. Они могут включать холодный пот, бледность, похолодание кожи, утомляемость, нервозность или тремор, тревожность, необычную утомляемость или слабость, спутанность сознания, затруднение концентрации внимания, сонливость, чрезмерный голод, изменения зрения, головную боль, тошноту и

учащенное сердцебиение.

### *Липодистрофия.*

Про липодистрофию сообщалось иногда. Липодистрофия (в том числе липогипертрофия, липоатрофия) может развиваться в месте инъекции препарата. Постоянная смена места инъекции в пределах определенного участка может уменьшить риск развития этой реакции.

### Отчет о подозреваемых побочных реакциях

После регистрации лекарственного средства важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза / риск применения лекарственного средства. Врачам рекомендуется сообщать о подозреваемых побочных реакциях в местные органы фармаконадзора.

### **Срок годности**

2,5 года.

### **Условия хранения**

Шприц-ручку с лекарственным средством Левемир® ФлексПен следует хранить в оригинальной упаковке.

До начала использования: хранить в холодильнике (при температуре 2-8 ° C), не слишком близко к морозильной камере.

Не замораживать. Защищать от света.

При использовании шприц-ручки или в случае, когда шприц-ручку носят как запасную: хранить при температуре не выше 30 ° C. Можно хранить в холодильнике (при температуре 2-8 ° C). Использовать в течение 6 недель. Не замораживать.

Для защиты от действия света хранить шприц-ручку с закрытым колпачком, когда ей не пользуются.

Хранить в недоступном для детей месте.

Никогда не применять инсулин после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **Упаковка**

Предварительно заполненная многодозовая одноразовая шприц-ручка содержит картридж емкостью 3 мл, изготовленный из стекла (тип 1) и закупорен с одной стороны поршнем с бромбутиловой резины, а с другой - пробкой с бромбутиловой / полиизопреновой резины. Шприц-ручку сделано из пластика. По 5 шприц-ручек в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

А / О Ново Нордиск / Novo Nordisk A / S.

Ново Нордиск Продюксьон САС (France) / Novo Nordisk Production SAS (Франция).

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

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

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

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).