

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVEMIR® FlexPen® 100 U/mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İnsülin detemir*100 U (14.2 mg) /ml

*İnsülin detemir *Saccharomyces cerevisiae*'de rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir.

1 kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi 300 U insüline eşdeğer 3 ml içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür.....1.17 mg/ml

Disodyum fosfat dihidrat.....0.89 mg/ml

Sodyum hidroksit (pH ayarı için).....y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi içerisinde enjeksiyonluk çözelti.

Berrak, renksiz, sulu çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LEVEMIR® FlexPen® yetişkinler, adolesanlar ve 1 yaş ve üstü çocuklarda diabetes mellitusun tedavisi için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

İnsan insülinlerinin potensi uluslararası ünite olarak ifade edilirken insülin detemir de dahil olmak üzere, insülin analoglarının potensi ünite olarak ifade edilmektedir. 1 ünite insülin detemir, 1 uluslararası ünite insan insülinine karşılık gelmektedir.

LEVEMIR® FlexPen® bazal insülin olarak kendi başına veya bolus insülin ile kombine kullanılabilir. Ayrıca oral antidiyabetik tıbbi ürünler ve/veya GLP-1 reseptör agonistleri ile kombine kullanılabilir.

LEVEMIR® FlexPen®, oral antidiyabetik ilaçlarla kombine kullanıldığında veya GLP-1 reseptör agonistlerine eklendiğinde, LEVEMIR® FlexPen®'in başlangıç dozu 0.1-0.2 ünite/kg veya yetişkinlerde 10 ünite olacak şekilde, günde tek doz kullanılması tavsiye edilir. LEVEMIR® FlexPen®'in dozu, hastanın ihtiyaçlarına göre bireyselleştirilmelidir.

LEVEMIR® FlexPen® tedavisine GLP-1 reseptör agonistleri eklendiğinde, hipogliseminin risklerini en aza indirmek için LEVEMIR® Flexpen®'in dozunun %20 oranında azaltılması tavsiye edilir. Daha sonra dozlama bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Yetişkinlerde bireysel doz ayarlamaları için aşağıdaki iki titrasyon kılavuzu tavsiye edilir.

Yetişkin Tip 2 Diyabet titrasyon kılavuzu:

Kahvaltı öncesi ortalama SMPG*	LEVEMIR® FlexPen® doz ayarlaması
>10.0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8 ünite
9.1-10.0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6 ünite
8.1-9.0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4 ünite
7.1-8.0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2 ünite
6.1-7.0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2 ünite
4.1-6.0 mmol/l (73-108 mg/dl)	Dozda değişiklik yok (hedef)
3.1-4.0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2 ünite
<3.1 mmol/l (<56 mg/dl)	- 4 ünite

*SMPG: Hastanın kendi ölçtüğü plazma glukozu (self monitored plasma glucose)

Yetişkin Tip 2 Diyabet basit kendi kendine titrasyon kılavuzu:

Kahvaltı öncesi ortalama SMPG*	LEVEMIR® FlexPen® doz ayarlaması
> 6.1 mmol/l (> 110 mg/dl)	+3 ünite
4.4-6.1 mmol/l (80-110 mg/dl)	Dozda değişiklik yok (hedef)
< 4.4 mmol/l (< 80 mg/dl)	-3 ünite

*SMPG: Hastanın kendi ölçtüğü plazma glukozu (self monitored plasma glucose)

LEVEMIR® FlexPen® bazal bolus insülin rejiminin bir parçası olarak kullanıldığında, hastaların ihtiyaçlarına bağlı olarak günde bir ya da iki defa uygulanmalıdır. LEVEMIR® FlexPen®'in dozu bireysel hasta ihtiyaçlarına göre ayarlanmalıdır.

Hastaların her zamanki fiziksel aktivitelerinde bir artış olursa, olağan diyetlerinde bir değişiklik yaparlarsa veya eşzamanlı seyreden bir hastalık süresince doz ayarlamasının yapılması gerekebilir.

Glukoz kontrolünü iyileştirmek için doz ayarlaması yapılırken hastalar hipoglisemi belirtileri konusunda eğitilmelidir.

Uygulama şekli:

LEVEMIR® FlexPen® bazal insülin olarak kullanılan uzun etkili bir insülin analogudur. LEVEMIR® FlexPen® sadece deri altı (subkütan) uygulama içindir. Şiddetli hipoglisemiye yol açabileceğinden LEVEMIR® FlexPen® intravenöz (ven içi) olarak uygulanmamalıdır. İntramusküler (kas içi) uygulamadan da kaçınılmalıdır. LEVEMIR® FlexPen® insülin infüzyon pompalarında kullanılmaz.

LEVEMIR® FlexPen®, karın duvarı, uyluk, üst kol, deltoid veya kalça bölgelerine deri altına enjekte edilerek kullanılır. Lipodistrofi riskini azaltmak için, enjeksiyon yerleri aynı bölge içinde sürekli değiştirilmelidir. Etki süresi doz, enjeksiyon bölgesi, kan akımı, sıcaklık ve fiziksel aktivite düzeyine göre değişebilir. Enjeksiyon gün içinde herhangi bir saatte, ancak her gün aynı saatte yapılmalıdır. Kan glukoz kontrolünün optimizasyonu için günde iki dozlamaya ihtiyaç duyan hastalarda, akşam dozu akşam veya yatarken uygulanabilir.

Detaylı kullanıcı bilgileri için, kullanma talimatına bakınız.

LEVEMIR® FlexPen® kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemidir ve 8 mm uzunluğa kadar NovoFine® veya NovoTwist® tek kullanımlık iğne uçları ile kullanılmak üzere tasarlanmıştır. FlexPen® 1 ünitelik artışlarla 1-60 ünite insülin enjeksiyonu yapabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği hastanın insülin ihtiyacında azalmaya sebep olabilir. Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda glukoz monitorizasyonu yoğunlaştırılmalı ve LEVEMIR® FlexPen® dozu bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

LEVEMIR® FlexPen® adolesan ve 1 yaş ve üzeri çocuklarda kullanılabilir (bkz. Bölüm 5.1). Bazal insülini LEVEMIR® FlexPen® 'e değiştirilirken, hipogliseminin risklerini en aza indirmek için bazal ve bolus insülinin dozu bireye uygun olarak azaltılmalıdır.

Çocuk ve adolesanlarda, glukoz monitorizasyonu yoğunlaştırılmalı ve insülin detemir dozu bireysel olarak ayarlanmalıdır.

LEVEMIR® FlexPen®'in 1 yaşın altındaki çocuklarda kullanımının etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. Hiçbir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

LEVEMIR® FlexPen® yaşlı hastalarda kullanılabilir. Yaşlı hastalarda glukoz monitorizasyonu yoğunlaştırılmalı ve LEVEMIR® FlexPen® dozu bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Diğer insülinlerden geçiş:

Orta veya uzun etkili insülinlerden geçişte, uygulanan dozun ve zamanının ayarlanması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Geçiş sırasında ve geçişten sonraki ilk haftalarda yakın glukoz monitorizasyonu tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Eş zamanlı kullanılan antidiyabetik tedavinin (aynı zamanda kullanılan kısa/hızlı etkili insülinlerin veya oral antidiyabetik ilaçların dozu ve/veya zamanının) ayarlanması gerekebilir.

Hastalar değişik tipte insülinler arasında geçiş yaptığında, hipogliseminin erken uyarıcı semptomları önceki insülinle tecrübe edilene göre değişebilir veya daha az belirgin hale gelebilir.

Hastaların yeni bir çeşit veya marka insüline geçişi sıkı bir tıbbi denetim altında yapılmalıdır. Dozaj, marka (üretici), çeşit, tür (hayvan insülini, insan insülini veya insülin analogu) ve/veya üretim metodundaki değişiklikler (hayvan kaynaklı insüline karşı rekombinant DNA) doz değişiklikleri gerektirebilir. Başka tip bir insülinde LEVEMIR® FlexPen®'e geçiş yapan hastaların dozlarında, her zaman kullandıkları insülin dozuna göre değişiklik yapılması gerekebilir. Doz ayarlaması gerektiğinde, bu bazen ilk dozda bazen de ilk birkaç hafta veya ay içinde yapılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya içindeki maddelerden herhangi birisine aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Yolculuk durumunda**

Hasta için insülin ve öğünlerini farklı zamanlarda alması anlamına geldiğinden, farklı saat dilimleri arasındaki seyahatin öncesinde hasta doktorunun tavsiyesini almalıdır.

Hiperglisemi

Yetersiz dozlarda kullanımı veya tedavinin kesilmesi, özellikle Tip 1 diyabette hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoza yol açabilir. Hipergliseminin ilk semptomları genellikle saatler veya günler içinde ortaya çıkabilir. Bu semptomlar susuzluk, sık idrara çıkma, bulantı, kusma, uyku hali, deride kızarıklık ve kuruluk, ağız kuruluğu, iştah kaybı ve nefeste aseton kokusudur. Tip 1 diyabette tedavi edilmeyen hiperglisemi durumları ölümcül potansiyele sahip diyabetik ketoasidoza neden olabilir.

Hipoglisemi

Öğün atlanması veya planlanmamış ağır fiziksel egzersizler hipoglisemiye neden olabilir. Çocuklarda hipoglisemi riskini en aza indirmek için insülin dozlarını (özellikle bazal-bolus insülin rejimlerinde) yemek ve fiziksel aktiviteye göre ayarlamak gerekmektedir.

İnsülin ihtiyacına göre insülin dozu çok yüksekse hipoglisemi ortaya çıkabilir. Hipoglisemi tespit edildiğinde ya da şüphelenildiğinde LEVEMIR® FlexPen® enjekte edilmemelidir. Hastanın kan glukozu sabitlendikten sonra doz ayarlaması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8 ve 4.9).

İntensif (yoğun) insülin tedavisi gibi tedavilerle kan glukoz kontrolü sağlanmış olan hastalarda hipogliseminin alışlagelmiş uyarıcı semptomlarında değişiklik olabileceğinden, hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir. Uzun süredir diyabet olan hastalarda hipogliseminin alışlagelmiş uyarıcı semptomları kaybolabilir.

Eşlik eden başka hastalık, özellikle enfeksiyon hastalıkları ve ateşli durumlar genellikle hastanın insülin gereksinimini artırır. Adrenal, hipofiz veya tiroid bezini etkileyen veya diyabete eşlik eden böbrek ve karaciğer hastalıkları insülin dozunda değişiklik gerektirebilir.

Hipoalbuminemi

Şiddetli hipoalbuminemisi olan hastalarda kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Bu hastalarda dikkatli monitorizasyon yapılması önerilmektedir.

LEVEMIR® FlexPen® ile pioglitazon kombinasyonu

Özellikle kalp yetmezliği gelişimi riski yüksek olan hastalarda, pioglitazon ile insülin kombine kullanıldığında kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Bu, pioglitazon ve LEVEMIR® FlexPen®'in kombine tedavisi düşünüldüğünde akılda tutulmalıdır. Eğer bu kombinasyon kullanılırsa, hastalar kalp yetmezliği, kilo alımı ve ödemin semptom ve belirtileri için incelenmelidir. Pioglitazon, kardiyak semptomlarda herhangi bir kötüleşme olduğunda kesilmelidir.

Kazayla oluşan karışıklıkların/ tıbbi hataların engellenmesi

LEVEMIR® ile diğer insülin ürünlerinin yanlışlıkla karıştırılmasını önlemek üzere hastalara, her enjeksiyon öncesinde her zaman insülin etiketini kontrol etmeleri tavsiye edilmelidir.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hastanın insülin ihtiyacını azaltabilen ilaçlar:

Oral antidiyabetik ilaçlar, GLP-1 reseptör agonistleri, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, salisilatlar, anabolik steroidler ve sülfonamidler.

Hastanın insülin ihtiyacını artırabilen ilaçlar:

Oral kontraseptifler, tiyazidler, glukokortikoidler, tiroid hormonları, semptomimetikler, büyüme hormonu ve danazol.

Beta blokörler hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilirler.

Oktreotid/lanreotid insülin ihtiyacını hem artırabilir, hem de azaltabilir.

Alkol insülinin hipoglisemik etkisini güçlendirebilir veya azaltabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebelik döneminde LEVEMIR® FlexPen® ile tedavi değerlendirilebilir, ancak elde edilebilecek potansiyel fayda, gebelik ile ilgili olası bir olumsuz sonuç riskine karşı avantaj sağlamalıdır.

Genelde, diyabetli gebe kadınların gebelikleri süresince ve gebelik sonlandıktan sonra kan glukozunun yoğun şekilde takip edilmesi ve kontrolü önerilmektedir. İnsülin gereksinimi genellikle gebeliğin ilk trimesterinde azalmakta ve ikinci ve üçüncü trimesterde giderek artmaktadır. Normalde doğum sonrası insülin ihtiyacı, hızla gebelik öncesindeki değerlere geri döner.

Açık-etiketli, randomize, kontrollü bir klinik çalışmada, tip 1 diyabetli (n=310) gebe kadınlar bazal-bolus tedavi rejiminde, NovoRapid® ile kombine şekilde, bazal insülin olarak LEVEMIR® FlexPen® (n=152) veya NPH insülini (n=158) ile tedavi edilmişlerdir. Bu çalışmanın birincil amacı, diyabetli gebe kadınlarda LEVEMIR® FlexPen®'in kan glukozu regülasyonu üstündeki etkisini değerlendirmektir (bkz. Bölüm 5.1).

Maternal advers olayların genel oranı LEVEMIR® FlexPen® ve NPH insülin tedavi grupları için benzerdir. Ancak, LEVEMIR® FlexPen® ile annelerde (61 (%40)'e karşı 49 (%31) ve yenidoğan çocuklarda (36 (%24)'ya karşı 32 (%20) NPH insülin ile karşılaştırıldığında sayısal olarak daha yüksek sıklıkta ciddi advers olay görülmüştür. Randomizasyon sonrası gebe kalan kadınların canlı doğan çocuklarının sayısı LEVEMIR® FlexPen® için 50 (%83) ve NPH için 55 (%89) idi. Konjenital malformasyonların sıklığı LEVEMIR® FlexPen® için 4 (%5) ve NPH için 11(%7) iken, LEVEMIR® FlexPen® için majör malformasyon sayısı 3 (%4), NPH için 3 (%2) idi.

Ek olarak 250 sonucu kapsayan pazarlama sonrası veriler, LEVEMIR® FlexPen® kullanılan gebe kadınlarda, insülin detemirin gebelik üstüne advers etkisinin olmadığını ve insülin detemirin malformatif veya fetal/neonatal toksisitesinin olmadığını göstermektedir.

Hayvanlarda yapılan çalışma verileri üreme ile ilgili bir toksisiteyi işaret etmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

İnsülin detemirin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. İnsülin detemirin peptid yapıda olması ve insan gastrointestinal kanalında aminoasitlere parçalanması nedeniyle, anne sütü ile beslenen yeni doğan/infantta, sindirilen insülin detemir kaynaklı bir metabolik etki beklenmemektedir.

Emziren kadınlar insülin dozunda ve diyetle ayarlamaya ihtiyaç duyabilir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmalar fertilite üzerinde zararlı bir etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastanın konsantre olma ve reaksiyon gösterme becerisi hipogliseminin bir sonucu olarak bozulabilir. Bu durum, bu becerilerin özel önem gösterdiği koşullarda risk oluşturabilir (örn. araba sürme veya makine kullanma).

Hastalar araba sürme esnasında hipoglisemiye girmemeleri için gerekli önlemleri almaları konusunda uyarılmalıdır. Bu durum özellikle hipogliseminin uyarıcı semptomlarını az olarak fark eden veya hiç fark etmeyen kişiler için ya da sık sık hipoglisemi atağı geçiren hastalar için önemlidir. Bu durumlarda araba kullanımı önerilmeyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

LEVEMIR® FlexPen® kullanan hastalarda gözlenen advers ilaç reaksiyonları çoğunlukla insülinin farmakolojik etkisine bağlıdır. Tedavi edilen hastalarda, advers ilaç reaksiyonu görülmesi beklenen hastaların genel oranı %12 olarak tahmin edilmektedir.

Tedavi sırasında en sık raporlanan advers reaksiyon hipoglisemidir, lütfen aşağıdaki 4.8, seçilmiş advers reaksiyonların tanımı bölümüne bakınız

Klinik araştırmalardan, başka kişilerin yardımını gerektiren majör hipogliseminin, LEVEMIR® FlexPen® ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %6'sında görüldüğü bilinmektedir.

LEVEMIR® FlexPen® ile tedavi sırasında insan insülininden daha sıklıkla enjeksiyon bölgesi reaksiyonları görülür. Bu reaksiyonlar arasında enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık, ürtiker, enflamasyon, morarma, şişme ve kaşıntı bulunmaktadır. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının çoğu minör ve geçici özelliktedir; normalde tedavi devam ederken birkaç günden birkaç haftaya kadar kaybolur.

İnsülin tedavisinin başlangıcında, refraksiyon (kırılma) anomalileri ve ödem oluşabilir; bu reaksiyonlar genelde geçici karakterdedir. Kan glukoz kontrolündeki hızlı iyileşme,

genellikle geçici akut ağrılı nöropati ile ilişkili olabilir. Uzun dönemli iyileşmiş glisemik kontrol diyabetik retinopatide ilerleme riskini azaltırken, insülin tedavisinin yoğunlaştırılmasıyla birlikte glisemik kontrolde ani iyileşme, diyabetik retinopatinin geçici olarak kötüleşmesiyle birlikte seyredebilir.

Advers reaksiyon listesinin tablosu

Aşağıda listelenen advers ilaç reaksiyonları klinik çalışma verilerine dayanmakta ve sıklıklarına ve sistem organ sınıfına göre MedDRA'ya uygun olarak sınıflandırılmıştır. Sıklıklar; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmıştır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan - Alerjik reaksiyonlar, potansiyel alerjik reaksiyonlar, ürtiker, döküntü, erüpsiyon*
	Çok seyrek – Anafilaktik reaksiyonlar*
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın – Hipoglisemi*
Sinir sistemi hastalıkları	Seyrek – Periferik nöropati (ağrılı nöropati)
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan – Kırılma bozuklukları
	Yaygın olmayan – Diyabetik retinopati
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan - Lipodistrofi*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın - Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları
	Yaygın olmayan - Ödem

* bkz. Bölüm 4.8, Seçilmiş advers reaksiyonların tarifi

Seçilmiş advers reaksiyonların tarifi

Alerjik reaksiyonlar, potansiyel alerjik reaksiyonlar, ürtiker, döküntü, erüpsiyon

Alerjik reaksiyonlar, potansiyel alerjik reaksiyonlar, ürtiker, döküntü ve erüpsiyon, LEVEMIR® FlexPen® bazal-bolus rejimde kullanıldığında yaygın değildir. Ancak, oral antidiyabetik ilaçlarla kombine edilmiş hastalarla yapılan üç klinik çalışma yaygın bir sıklık göstermiştir (%2.2'lik sıklıkta alerjik reaksiyonlar ve potansiyel olarak alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir).

Anafilaktik reaksiyonlar

Yaygın aşırı duyarlılık reaksiyonları (yaygın döküntü, kaşıntı, terleme, gastrointestinal bozukluk, anjiyonörotik ödem, solumada zorluk, çarpıntı ve kan basıncında düşme) çok nadirdir ancak potansiyel olarak yaşamı tehdit edicidir.

Hipoglisemi

En sık olarak raporlanan advers reaksiyon hipoglisemidir. İnsülin ihtiyacına göre insülin dozu çok yüksekse ortaya çıkabilir. Ciddi hipoglisemi, bilinç kaybı ve/veya konvülsiyonlara neden olabilir ve beyin fonksiyonlarında geçici ya da kalıcı bozuklukla veya hatta ölümlerle sonuçlanabilir. Hipoglisemi semptomları genellikle aniden oluşur. Bu semptomlar arasında soğuk terleme, soğuk solgun deri, halsizlik, sinirlilik veya titreme, endişe duygusu, olağan olmayan yorgunluk veya güçsüzlük, konfüzyon, konsantre olmada güçlük, uyku hali, aşırı açlık, görme değişiklikleri, baş ağrısı, bulantı ve çarpıntı sayılabilir.

Lipodistrofi

Lipodistrofi (lipohipertrofi ve lipoatrofiyi kapsayan) enjeksiyon bölgesinde oluşabilir. Aynı enjeksiyon bölgesi içinde enjeksiyon yerlerinin sürekli olarak değiştirilmesi bu reaksiyonların gelişme riskini azaltır.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Tüm insülin tedavilerinde olduğu gibi, enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık, ürtiker, enflamasyon, morarma, şişme ve kaşıntı gibi enjeksiyon bölgesi reaksiyonları görülebilir. Enjeksiyon yerinin aynı bölge içinde sürekli olarak değiştirilmesi bu reaksiyonların azalmasına ya da önlenmesine yardımcı olabilir. Reaksiyonlar birkaç günden birkaç haftaya kadar düzelir. Nadir durumlarda enjeksiyon bölgesi reaksiyonları LEVEMIR® FlexPen® kullanımına son vermeyi gerektirebilir.

Pediyatrik popülasyon

Pazarlama sonrası kaynaklar ve klinik çalışmalar baz alındığında, pediyatrik popülasyonda gözlenen advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddeti, genel diyabet popülasyonundaki yaygın tecrübeden farklılık göstermemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pazarlama sonrası kaynaklar ve klinik çalışmalar baz alındığında, yaşlı hastalarda ve böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda gözlenen advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddeti, genel popülasyondaki yaygın tecrübeden farklılık göstermemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 00 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsülin için spesifik olarak bir doz aşımı tanımlanamaz; ancak hastanın ihtiyacına göre çok yüksek dozlarda verilirse birbirini takip eden evreler sonucunda hipoglisemi gelişebilir:

- Hafif hipoglisemi atakları oral yoldan glukoz veya şekerli gıdalar alınarak tedavi edilebilir. Bu nedenle diyabetli hastaların beraberlerinde her zaman şekerli gıdalar bulundurmaları önerilmektedir.
- Hastanın bilincini kaybettiği şiddetli hipoglisemi atakları, eğitimli bir kişi tarafından kas içi veya deri altı (0.5 - 1 mg) glukagon veya profesyonel sağlık çalışanı tarafından damar içi yoluyla glukoz enjekte edilerek tedavi edilebilir. Hasta, glukagon enjeksiyonuna 10-15 dakika içinde yanıt vermezse, damar içine glukoz da verilmelidir. Hipoglisemik atağın tekrarının önlenmesi amacıyla hastanın bilinci yerine geldiğinde oral yolla karbonhidrat verilmesi önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar. Enjeksiyon için insülin ve analoglar, uzun etkili.

ATC kodu: A10AE05.

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

LEVEMIR® FlexPen®, çözünür, bazal insülin olarak kullanılan, uzun etkili bir insülin analogudur.

LEVEMIR® FlexPen®'in kan şekerini düşürücü etkisi, insülinin kas ve yağ hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak glukozun hücre içine girişini kolaylaştırmasına ve eş zamanlı olarak karaciğerden glukoz açığa çıkmasını da inhibe etmesine bağlıdır.

Tablo 1'de, total ve maksimum farmakodinamik etki için bireyin kendi içindeki varyasyon katsayısında (CV) görüldüğü üzere, LEVEMIR® FlexPen®'in etki profili, NPH (Nötral Protamin Hagedorn) insülin ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az değişken ve daha öngörülebilirdir.

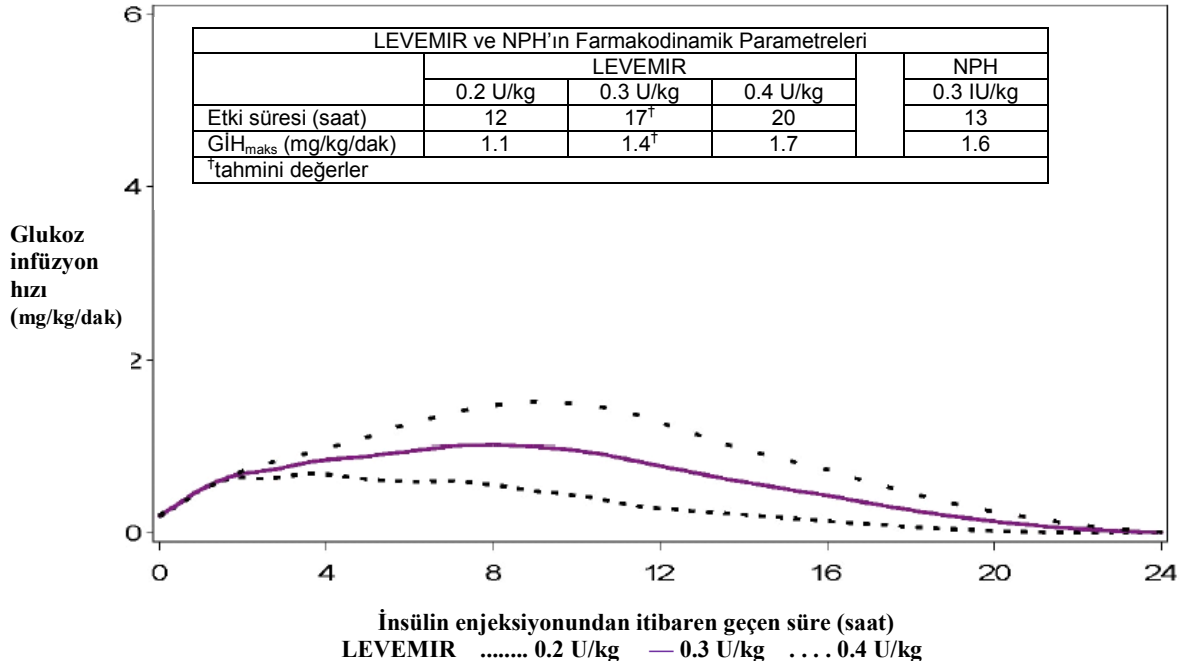
Tablo 1. LEVEMIR® FlexPen® ve NPH insülinin zaman etki profilinin bireylerin kendi içindeki değişkenliği

Farmakodinamik son nokta	LEVEMIR® FlexPen® CV (%)	NPH İnsülin CV (%)
EAA _{GİH, 0-24saat} *	27	68
GİH _{maks} **	23	46

*Eğri Altındaki Alan (EAA) **Glukoz İnfüzyon Hızı (GİH) LEVEMIR® FlexPen® ile yapılan bütün karşılaştırmalarda p-değeri <0.001

LEVEMIR® FlexPen®'in uzamış etkisi enjeksiyon bölgesinde insülin detemir moleküllerinin güçlü birlikteliği ve yağ asidi yan zinciri ile albumine bağlanması sonucu oluşur. İnsülin

detemir, NPH insülin ile kıyaslandığında periferik hedef dokularda çok daha yavaş dağılır. Bu kombine etki uzatma mekanizmaları, insülin detemirin NPH insüline kıyasla daha tekrarlanabilir absorpsiyonunu ve etki profilini sağlar.



Şekil 1. Tip 1 diyabetli hastalarda LEVEMIR® FlexPen®'in aktivite profili

Etki süresi günde bir veya iki enjeksiyonla sağlanan doza bağlı olarak 24 saattir. Eğer günde iki kez uygulanırsa, 2-3 doz uygulamasından sonra kararlı durum oluşur. 0.2-0.4 ünite/kg (U/kg) aralığındaki dozlar için, LEVEMIR® FlexPen®'in maksimum etkisinin %50'sinden fazlası doz uygulamasından sonra 3-4 saatten yaklaşık 14 saate kadar görülür.

Farmakodinamik cevapta doz orantısallığı (maksimum etki, etki süresi, toplam etki) deri altı uygulama sonrası gözlenmiştir.

Uzun süreli klinik çalışmalarda NPH'a kıyasla LEVEMIR® FlexPen®'le tedavi sırasında günden güne daha az değişkenlik gösteren APG (Açlık Plazma Glukozu) gösterilmiştir.

Oral antidiyabetik ilaçlarla birlikte kullanılan bazal insülin ile tedavi edilmiş Tip 2 diyabetli hastalardaki çalışmalar, LEVEMIR® FlexPen® ile glisemik kontrolün (HbA_{1c}), NPH insülin ve insülin glarjin ile kıyaslanabilir ve daha az kilo artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir, bakınız aşağıdaki Tablo 2. İnsülin glarjin ile karşılaştırılan çalışmada, LEVEMIR® FlexPen®'in günde bir veya iki kez uygulanmasına izin verilirken, insülin glarjininin günde bir kez uygulanmasına izin verilmiştir. LEVEMIR® FlexPen® tedavisi alan hastaların %55'i, 52 haftalık çalışmayı günde iki kezlik rejim ile tamamlamıştır.

Tablo 2. İnsülin tedavisinden sonra vücut ağırlığında değişiklik

Çalışma süresi	LEVEMIR® FlexPen®	LEVEMIR® FlexPen® günde	NPH insülin	İnsülin glarjin
----------------	-------------------	-------------------------	-------------	-----------------

	günde bir defa	iki defa		
20 hafta	+0.7 kg		+1.6 kg	
26 hafta		+1.2 kg	+2.8 kg	
52 hafta	+2.3 kg	+3.7 kg		+4.0 kg

LEVEMIR® FlexPen® ile oral antidiyabetik ilaçların kombine tedavisini araştıran çalışmalarda, NPH insülinle karşılaştırıldığında LEVEMIR® FlexPen® tedavisi %61-65 daha az minör noktürnal hipoglisemi riskiyle sonuçlanmıştır.

Oral antidiyabetik ilaçlarla hedefe ulaşamayan tip 2 diyabetlilerde, açık etiketli bir randomize çalışma yürütülmüştür. Çalışma liraglutid+metformin kullanılan 12 haftalık bir hazırlık dönemi ile başlamış, hastaların %61'i HbA_{1c}<%7'ye bu dönemde ulaşmışlardır. Hedefe ulaşamayan %39'luk hasta grubu 52 hafta boyunca tedavilerine ek olarak günde bir LEVEMIR® FlexPen® veya liraglutid+metformin alacak şekilde randomize oldular. Tedaviye LEVEMIR® FlexPen® eklenmesi 52 hafta sonunda HbA_{1c}'de %7.6'dan %7.1'e ek bir azalma sağlamıştır. Hiç major hipoglisemik atak olmamıştır. Majör hipoglisemik atak, hastanın kendisini tedavi edemediği ve glukagon veya i.v glukoz ihtiyacı duyulan atak olarak belirlenmiştir. Bakınız Tablo 3.

Tablo 3. Klinik çalışma verileri – Liraglutid+metformin tedavisine LEVEMIR® FlexPen® eklenmesi

	Çalışma haftası	LEVEMIR® FlexPen® + liraglutid + metformin'e randomize olanlar n=160	liraglutid + metformin'e randomize olanlar n=149	P-değeri
Başlangıca göre ortalama HbA _{1c} değişimi (%)	0-26. hafta	-0.51	0.02	<0.0001
	0-52. hafta	-0.50	0.01	<0.0001
HbA _{1c} < %7 hedefine ulaşan hasta sayısı (%)	0-26. hafta	43.1	16.8	<0.0001
	0-52. hafta	51.9	21.5	<0.0001
Başlangıca göre vücut ağırlığındaki değişim (kg)	0-26. hafta	-0.16	-0.95	0.0283
	0-52. hafta	-0.05	-1.02	0.0416
Minör hipoglisemik ataklar (her hasta yılı için)	0-26. hafta	0.286	0.029	0.0037
	0-52. hafta	0.228	0.034	0.0011

Tek başına veya metformin ile birlikte, bazal insülin tedavisi ile kontrol altına alınamayan Tip 2 diyabet hastalarında, tedaviye liraglutid (1.8 mg) veya plasebo eklenmesinin etkililik ve

güvenliliğinin araştırılması amacıyla 26 haftalık, çift kör randomize bir klinik çalışma yürütülmüştür. Hipoglisemi riskini en aza indirmek amacıyla başlangıçtaki HbA_{1c} değerleri ≤ %8.0 olan hastalarda insülin dozu %20 oranında düşürülmüştür. Daha sonra hastaların, pre-randomizasyon dozundan daha yüksek olmamak şartıyla insülin dozunu titre etmelerine izin verilmiştir. Hastaların (metformin kullananların %97.3'ü) %33'ü (n=147) için bazal insülin ürünü LEVEMIR[®] FlexPen[®]'dir. Bu hastalarda, liraglutid eklenmesi, plasebo ile karşılaştırıldığında, HbA_{1c} (%6.93'e karşılık %8.24), açlık plazma glukozu (7.20 mmol/l'ye karşılık 8.13 mmol/l) ve vücut ağırlığında daha büyük bir düşüş (-0.43 kg'a karşılık -3.47 kg) ile sonuçlanmıştır. Başlangıç değerleri bu parametreler için her iki grupta da benzerdir. Minör hipoglisemik atakların gözlenme oranı benzerdir ve ciddi hipoglisemik ataklar her iki grupta da gözlenmemiştir.

Bazal/bolus insülin tedavisi alan tip 1 diyabetli hastalardaki uzun dönemli çalışmalarda, LEVEMIR[®] FlexPen[®]; açlık plazma glukozunu, NPH insüline göre daha iyi düzenlemiştir. LEVEMIR[®] FlexPen[®] ile glisemik kontrol (HbA_{1c}) NPH insülin ile kıyaslanabilir; ayrıca noktörel hipoglisemi riski daha düşüktür ve kilo alımı ile ilişkili değildir.

Bazal bolus insülin tedavisi kullanılan klinik çalışmalarda, LEVEMIR[®] FlexPen[®] ve NPH insülin ile hipoglisemi görülme oranları benzerdir. Tip 1 diyabetli hastalarda yapılan noktörel hipoglisemi analizleri, NPH insüline göre belirgin olarak daha düşük minör noktörel hipoglisemi (hastanın kendini tedavi edebildiği ve 2.8 mmol/l'den düşük kapiler kan glukozu ya da 3.1 mmol/l plazma glukozu ile de gösterilen) riski göstermiştir; tip 2 diyabette ise bir fark görülmemiştir.

LEVEMIR[®] FlexPen[®]'in kullanımı ile antikor gelişimi gözlenmiştir. Ancak bu durum glisemik kontrolü etkiliyor gibi gözükmemektedir.

Gebelik

LEVEMIR[®] FlexPen[®], açık-etiketli, randomize kontrollü bir klinik çalışmada çalışılmış, tip 1 diyabetli (n=310) gebe kadınlar bazal-bolus tedavi rejiminde bazal insülin olarak LEVEMIR[®] FlexPen[®] (n=152) veya NPH insülini (n=158), NovoRapid[®] ile kombine kullanmışlardır (bkz. Bölüm 4.6).

Gebeliğin 36. haftasında ölçülen HbA_{1c} değerlerine göre LEVEMIR[®] FlexPen[®], NPH insülininden daha etkisiz değildir ve gebelik boyunca ortalama HbA_{1c} düşüşü benzerdir (Tablo 4).

Tablo 4. Maternal glisemik kontrol

	LEVEMIR [®] FlexPen [®]	NPH	Fark / Olasılık Oranı / %95 GA oranı
36. gebelik haftasındaki ortalama HbA _{1c} (%)	6.27	6.33	Fark: -0.06 [-0.21; 0.08]
36. gebelik haftasında ortalama APG (mmol/l)	4.76	5.41	Fark: -0.65 [-1.19; -0.12]
Hem 24. hem de 36. gebelik haftasında HbA _{1c} <% 6	% 41	% 32	Olasılık Oranı: 1.36 [0.78; 2.37]

hedefine ulaşan hasta oranı			
Gebelik sırasındaki toplam majör hipoglisemi atağı sayısı (hasta yılı başına)	1.1	1.2	Olasılık Oranı: 0.82 [0.39; 1.75]

Pediyatrik popülasyon

LEVEMIR® FlexPen®'in etkililik ve güvenliliği adolesan ve çocuklarda yapılan üç randomize kontrollü klinik çalışmada 12 aya kadar izlenmiştir (toplamda n=1045); bu çalışmalar 1-5 yaş arası toplam 167 çocuk içermektedir. Bütün çalışmalarda bazal-bolus tedavi olarak verildiğinde LEVEMIR® FlexPen® ile sağlanan glisemik kontrolün (HbA_{1c}), %0.4 eşdeğerlik sınırı kullanıldığında, NPH insülin ve insülin degludec ile karşılaştırılabilir olduğu gösterilmiştir. LEVEMIR® FlexPen® ile insülin degludec 'in karşılaştırıldığı klinik çalışmada, ketozun eşlik ettiği hiperglisemik atakların oranı LEVEMIR® FlexPen® için belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Ataklar, hasta başına – maruz kalma yılı olarak sırasıyla 1.09 ve 0.68 şeklindedir. NPH insüline oranla LEVEMIR® FlexPen® kullananlarda daha az kilo alımı (SS skoru, kilo cinsiyet ve yaş için düzeltilmiştir) gözlenmiştir.

LEVEMIR® FlexPen® ile uzun dönemli tedavi ile antikor oluşumunu değerlendirmek amacıyla, 2 yaş üstündeki çocukları içeren çalışma ek olarak 12 ay daha (toplam 24 aylık tedavi verisi) uzatılmıştır. İnsülin antikorlarında ilk yıldaki artış sonrası, ikinci yılda insülin antikorları çalışma öncesi seviyelerin hafifçe üstünde olacak şekilde azalmıştır. Sonuçlar antikor gelişiminin glisemik kontrol ve LEVEMIR® FlexPen® dozu üzerinde negatif etkisinin olmadığını göstermektedir.

Tip 2 diyabetli adolesan hastalar için etkililik ve güvenlilik verileri, çocuklar, adolesanlar, tip 1 diyabetli yetişkin hastalar ve tip 2 diyabetli yetişkin hastalar için elde edilen verilerden tahmin edilmektedir. Sonuçlar LEVEMIR® FlexPen®'in tip 2 diyabetli adolesan hastalarda kullanılmasını desteklemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Maksimum serum konsantrasyonuna uygulama sonrası 6 ila 8 saatte ulaşılır. Günde iki defa uygulandığında, kararlı serum konsantrasyonlarına 2-3 doz uygulamasından sonra ulaşılır. LEVEMIR® FlexPen® emiliminde bireyin kendi içindeki değişkenliği diğer bazal insülin preparatlarından daha azdır. Deri altına uygulandığında insülin detemirin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık olarak %60'tır.

Dağılım:

LEVEMIR® FlexPen®'in dağılım hacmi (yaklaşık 0.1 l/kg) yüksek fraksiyonlarda insülin detemirin kanda dolaştığını gösterir.

In vitro ve *in vivo* protein bağlama çalışma sonuçları insülin detemir ile yağ asitleri veya diğer protein bağlayan ilaçlar arasında klinik olarak belirgin bir etkileşim olmadığını göstermektedir.

Biyotransformasyon:

İnsülin detemirin bozunması insan insülinine benzer; oluşan tüm metabolitleri inaktiftir.

Eliminasyon:

Deri altı uygulama sonrası terminal yarılanma ömrü, deri altı dokudan absorpsiyon hızı ile belirlenir. Terminal yarılanma ömrü doza bağlı olarak 5 ila 7 saat arasındadır.

Doğrusallık:

Terapötik doz aralığında deri altı uygulama sonrasında, serum konsantrasyonlarında (maksimum konsantrasyon, emilim miktarı) doz orantısallığı gözlenmiştir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkiler:

Tip 2 diyabetli hastalara kararlı durumda tek doz LEVEMIR® FlexPen® 0.5 ünite/kg ile 1.8 mg liraglutid uygulandığında, liraglutid ve LEVEMIR® FlexPen® arasında farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşimler gözlenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar (≥ 65 yaş):

Yaşlı ve genç hastalar arasında LEVEMIR® FlexPen®'in farmakokinetik özelliklerinde klinik olarak belirgin bir farklılık bulunmamıştır.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalar ile sağlıklı bireyler arasında LEVEMIR® FlexPen®'in farmakokinetik özelliklerinde klinik olarak belirgin bir farklılık bulunmamıştır. Bu popülasyonlarda, LEVEMIR® FlexPen®'in farmakokinetiği kapsamlı olarak çalışılmadığından, plazma glukozunun yakın takibi önerilmektedir.

Cinsiyet:

Cinsiyetler arasında LEVEMIR® FlexPen®'in farmakokinetik özelliklerinde klinik olarak belirgin bir farklılık bulunmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

LEVEMIR® FlexPen®'in farmakokinetik özellikleri küçük çocuklarda (1-5 yaş), çocuklarda (6-12 yaş) ve adolesanlarda (13-17 yaş) araştırılmıştır ve tip 1 diyabetik erişkinler ile karşılaştırılmıştır. Küçük çocuklar, çocuklar, adolesanlar ve yetişkinler arasında farmakokinetik özelliklerde klinik olarak belirgin bir farklılık bulunmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksosite ve üreme ve gelişme toksisitesi üzerine yapılan konvansiyonel çalışmalardan elde edilen klinik olmayan veriler insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir. Reseptör afinitesi verileri ve *in vitro* mitojenite testleri, insan insülini ile karşılaştırıldığında artmış bir mitojenik potansiyele dair herhangi bir kanıt göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Gliserol
Fenol
Metakrezol
Çinko asetat
Disodyum fosfat dihidrat
Sodyum klorür
Hidroklorik asit (pH ayarlanması için)
Sodyum hidroksit (pH ayarlanması için)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

LEVEMIR® FlexPen®'e ilave edilen maddeler, örneğin; tiyol veya sülfid içeren ilaçlar, insülin detemirin bozunmasına neden olabilir. LEVEMIR® FlexPen® infüzyon sıvılarına karıştırılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmadan önce: 30 ay.

Kullanırken veya yedek olarak taşırken: Ürün en fazla 6 haftaya kadar saklanabilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Ürünün saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

Açılmadan önce: Buzdolabında, 2°C - 8°C'de, dondurucu bölümün uzağında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

Kullanırken veya yedek olarak taşırken: 30°C'nin altında saklanmalıdır. Buzdolabında (2°C - 8°C) saklanabilir. Dondurulmamalıdır.

LEVEMIR® FlexPen®'i ışıktan korumak için kapağı kapalı tutulmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Polipropilenden yapılmış kullanıma hazır dolu, çok dozlu, kullandıktan sonra atılabilen kalem içinde bir piston (bromobutil) ve bir kauçuk tıpalı (bromobutil/poliizopren) kartuş (tip 1 cam) içinde 3 ml çözelti.

1 kutuda 5 adet (3 ml) kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

İğne uçları ve LEVEMIR® FlexPen® sadece bir kişinin kullanımı içindir, başkalarıyla paylaşılmamalıdır. Biten kartuşlar tekrar doldurulmamalıdır.

LEVEMIR® FlexPen® berrak, renksiz ve sulu görünümde değilse kullanılmamalıdır.

Dondurulmuş LEVEMIR® FlexPen® kullanılmamalıdır.

Hastaya her enjeksiyondan sonra kullanılan iğne ucunu atması tavsiye edilmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” gereklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.
Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat:7
34335 Etiler - İstanbul Türkiye
Tel: 0 212 385 40 40
Fax: 0 212 282 21 20

8. RUHSAT NUMARASI

117/41

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.03.2005
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ