

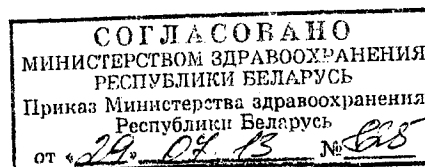
ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА  
Левемир® ФлексПен® (Levemir® FlexPen®)

Регистрационный номер: ЛС-000596

Торговое название: Левемир® ФлексПен®

МНН: Инсулин детемир

Лекарственная форма  
Раствор для подкожного введения



**Состав**

В 1 мл препарата содержится:

*активное вещество:* инсулин детемир - 100 ЕД (14,2 мг);

*вспомогательные вещества:* глицерол 16 мг, фенол 1,8 мг, метакрезол 2,06 мг, цинка ацетат 65,4 мкг, натрия гидрофосфата дигидрат 0,89 мг, натрия хлорид 1,17 мг, кислота хлористоводородная q.s. или натрия гидроксид q.s., вода для инъекций до 1 мл.

Одна шприц-ручка содержит 3 мл раствора, эквивалентного 300 ЕД.

1 единица инсулина детемир содержит 0,142 мг бессолевого инсулина детемир.

1 единица инсулина детемир (ЕД) соответствует 1 единице человеческого инсулина (МЕ).

**Описание**

Прозрачный, бесцветный раствор.

**Фармакотерапевтическая группа**

Гипогликемическое средство, аналог человеческого инсулина длительного действия.

Код АТХ – А10АЕ05.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика.**

**Механизм действия**

Препарат Левемир® ФлексПен® производится методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*. Является растворимым базальным аналогом человеческого инсулина пролонгированного действия с плоским профилем действия.

Профиль действия препарата Левемир® ФлексПен® значительно менее вариабелен по сравнению с изофан-инсулином и инсулином гларгин.

Пролонгированное действие препарата Левемир® ФлексПен® обусловлено выраженной самоассоциацией молекул инсулина детемир в месте инъекции и связыванием молекул препарата с альбумином посредством соединения с боковой

*проверено Н. В. Жуков*  
*Григорьев*

жирнокислотной цепью. Инсулин детемир по сравнению с изофан-инсулином к периферическим тканям-мишеням поступает медленнее. Эти комбинированные механизмы замедленного распределения обеспечивают более воспроизводимый профиль абсорбции и действия препарата Левемир® ФлексПен® по сравнению с изофан-инсулином.

Для доз 0,2 – 0,4 ЕД/кг 50% максимальный эффект препарата наступает в интервале от 3-4 часов до 14 часов после введения. Продолжительность действия составляет до 24 часов в зависимости от дозы, что обеспечивает возможность однократного и двукратного ежедневного введения. При двукратном введении равновесная концентрация препарата достигается после введения 2-3 доз препарата. После подкожного введения наблюдался фармакодинамический ответ, пропорциональный введенной дозе (максимальный эффект, продолжительность действия, общий эффект).

В длительных исследованиях были продемонстрированы низкие показатели вариабельности концентрации глюкозы плазмы натошак день ото дня при лечении пациентов препаратом Левемир® ФлексПен® в отличие от изофан-инсулина. В длительных исследованиях у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших терапию базальным инсулином в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами, было продемонстрировано, что гликемический контроль (по показателю гликозилированного гемоглобина - HbA<sub>1c</sub>) на фоне терапии препаратом Левемир® ФлексПен®, был сравним с таковым при лечении изофан-инсулином и инсулином гларгин с низким приростом массы тела (см. таблицу 1).

**Таблица 1. Изменение массы тела при инсулинотерапии**

Длительность исследования	Инсулин детемир однократно	Инсулин детемир двукратно	Изофан-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 исследованиях применение комбинированной терапии препарата Левемир® ФлексПен® и пероральных гипогликемических препаратов привело к снижению риска развития легкой ночной гипогликемии на 61-65% в отличие от изофан-инсулина.

Было проведено открытое рандомизированное клиническое исследование с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа, не достигших целевых показателей гликемии на фоне терапии пероральными гипогликемическими препаратами. Исследование началось с 12-недельного подготовительного периода, во время которого пациенты получали комбинированную терапию лираглутидом в сочетании с метформином, и на фоне которой 61% пациентов достигли показателя HbA<sub>1c</sub> <7%. 39% пациентов, не достигших целевых значений гликемии на фоне проведенной комбинированной терапии лираглутидом с метформином, были рандомизированы в две терапевтические группы для получения дальнейшего лечения. Пациентам одной из терапевтических групп, дополнительно к терапии лираглутидом с метформином, был назначен препарат Левемир® ФлексПен® в ежедневной однократной дозе; пациенты другой продолжали получать лираглутид в комбинации с метформином в течение последующих 52 недель. На протяжении этого периода ~~терапевтическая группа~~.

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

получавшая дополнительно к терапии лираглутидом с метформином ежедневную однократную инъекцию препарата Левемир® ФлексПен®, продемонстрировала дальнейшее снижение показателя HbA<sub>1c</sub> с исходных 7,6% до уровня 7,1% в конце 52-недельного периода, при отсутствии эпизодов тяжёлой гипогликемии. При добавлении дозы препарата Левемир® ФлексПен® к терапии лираглутидом сохранялось преимущество последнего в отношении статистически значимого уменьшения массы тела у пациентов, см. Таблицу 2.

**Таблица 2 Данные клинических исследований – терапия препаратом Левемир®, назначенная дополнительно к комбинированной схеме лечения лираглутидом с метформином**

	Недели лечения	Пациенты, рандомизированные для получения терапии препаратом Левемир® ФлексПен® в дополнение к терапии лираглутид+ метформин N=160	Пациенты, рандомизированные для получения терапии лираглутид+ метформин N=149	Коэффициент достоверности изменений P-value
Среднее изменение значения показателя HbA <sub>1c</sub> по сравнению с исходной точкой испытания (%)	0-26	-0,51	+0,02	<0,0001
	0-52	-0,50	0,01	<0,0001
Соотношение пациентов, достигших целевого значения показателя HbA <sub>1c</sub> <7% (%)	0-26	43,1	16,8	<0,0001
	0-52	51,9	21,5	<0,0001
Изменение массы тела пациентов по сравнению с исходной точкой испытания (кг)	0-26	-0,16	-0,95	0,0283
	0-52	-0,05	-1,02	0,0416
Эпизоды лёгкой гипогликемии (на количество пациенто-лет экспозиции испытуемого препарата)	0-26	0,286	0,029	0,0037
	0-52	0,228	0,034	0,0011

В долгосрочных исследованиях (≥ 6 месяцев) с участием пациентов с сахарным диабетом 1 типа показатель концентрации глюкозы в плазме крови натощак был лучше на фоне лечения препаратом Левемир® ФлексПен® по сравнению с изофан-инсулином, назначаемым в базис/болюсной терапии.

Гликемический контроль  
СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

(HbA<sub>1c</sub>) на фоне терапии препаратом Левемир® ФлексПен® был сравним с таковым при лечении изофан-инсулином, но с более низким риском развития ночной гипогликемии и отсутствием увеличения массы тела на фоне применения препарата Левемир® ФлексПен®.

Результаты клинических исследований по оценке базис-болюсного режима инсулинотерапии, свидетельствуют о сопоставимой частоте развития гипогликемий в целом на фоне терапии препаратом Левемир® ФлексПен® и изофан-инсулином. Анализ развития ночных гипогликемий у пациентов с сахарным диабетом 1 типа продемонстрировал значительно более низкую частоту развития лёгких ночных гипогликемий на фоне применения препарата Левемир® ФлексПен® (когда пациент самостоятельно может устранить состояние гипогликемии, и когда гипогликемия подтверждена результатом измерения концентрации глюкозы в капиллярной крови менее 2,8 ммоль/л или результатом измерения концентрации глюкозы в плазме крови менее 3,1 ммоль/л), по сравнению с таковой при применении изофан-инсулина; при этом между двумя исследуемыми препаратами не выявлено различий по частоте наступления эпизодов лёгких ночных гипогликемий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Профиль ночной гликемии является более плоским и ровным у препарата Левемир® ФлексПен® по сравнению с изофан-инсулином, что отражается в более низком риске развития ночной гипогликемии.

При применении препарата Левемир® ФлексПен® наблюдалась выработка антител. Однако этот факт никак не влияет на гликемический контроль.

#### *Беременность*

В ходе рандомизированного контролируемого клинического исследования, включающего 310 беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа, проводилась оценка эффективности и безопасности препарата Левемир® ФлексПен® в базис-болюсном режиме терапии (152 пациентки), по сравнению с изофан-инсулином (158 пациенток), в комбинации с инсулином аспарт, применяемым в качестве прандиального инсулина.

Результаты исследования показали, что у пациенток, получавших препарат Левемир® ФлексПен®, отмечено схожее, по сравнению с группой, получающей изофан-инсулин, снижение показателя HbA<sub>1c</sub> на 36 неделе беременности. Группа пациенток, получавших терапию препаратом Левемир® ФлексПен®, и группа, получавшая терапию изофан-инсулином, на протяжении всего периода беременности демонстрировали сходство по общему профилю HbA<sub>1c</sub>.

Целевой уровень HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,0% на 24 и 36 неделе беременности был достигнут у 41% пациенток в группе терапии препаратом Левемир® ФлексПен® и у 32% пациенток в группе терапии изофан-инсулином.

Концентрация глюкозы натощак на сроках беременности 24 и 36 недель был статистически значимо ниже в той группе женщин, которая принимала препарат Левемир® ФлексПен®, по сравнению с группой, получавшей терапию изофан-инсулином.

В течение всего периода беременности не было выявлено статистически значимых различий между пациентками, получавшими препарат Левемир® ФлексПен® и изофан-инсулин, по частоте развития эпизодов гипогликемий.

Обе группы беременных женщин, получавшие лечение препаратом Левемир® ФлексПен® и изофан-инсулином, продемонстрировали аналогичные результаты по частоте наступления у них нежелательных явлений в течение всего периода

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

беременности; однако, выявлено, что в количественном отношении частота наступления серьёзных нежелательных явлений у пациенток в течение всего срока беременности (61 (40%) против 49 (31%)), у детей в течение периода внутриутробного развития и после рождения (36 (24%) против 32 (20%)) была выше в группе лечения препаратом Левемир® ФлексПен® по сравнению с группой терапии изофан-инсулином.

Количество живорождённых детей от матерей, которые забеременели уже после того, как были рандомизированы в терапевтические группы для получения лечения одним из испытываемых препаратов, составило 50 (83%) в группе лечения препаратом Левемир® ФлексПен® и 55 (89%) в группе лечения изофан-инсулином.

Количество детей, родившихся с врождёнными пороками развития, составило 4 (5%) в группе лечения препаратом Левемир® ФлексПен® и 11 (7%) в группе лечения изофан-инсулином. Из них серьёзные врождённые пороки развития отмечены у 3 (4%) детей в группе лечения препаратом Левемир® ФлексПен® и 3 (2%) в группе лечения изофан-инсулином.

#### *Дети и подростки*

Эффективность и безопасность применения препарата Левемир® ФлексПен® у детей была изучена в ходе двух контролируемых клинических исследований продолжительностью 12 месяцев с участием подростков и детей в возрасте старше двух лет, страдающих сахарным диабетом 1 типа (всего 694 пациента); одно из этих исследований включало в общей сложности 82 ребёнка с сахарным диабетом 1 типа в возрастной категории от двух до пяти лет. Результаты этих исследований продемонстрировали, что гликемический контроль ( $HbA_{1c}$ ) на фоне терапии препаратом Левемир® ФлексПен® был сравним с таковым при лечении изофан-инсулином, при их назначении в базис-болусной терапии. Кроме того, отмечен более низкий риск развития ночной гипогликемии (на основании значений концентрации глюкозы в плазме, измеренных пациентами самостоятельно) и отсутствие прироста массы тела (стандартное отклонение для массы тела, скорректированной в соответствии с полом и возрастом пациента) на фоне лечения препаратом Левемир® ФлексПен®, по сравнению с изофан-инсулином.

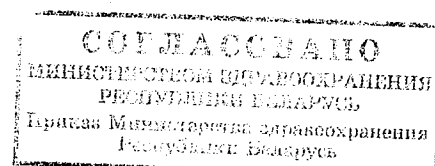
Одно из клинических исследований было продлено еще на 12 месяцев (в общей сложности получены клинические данные за 24 месяца) с целью получения более полной базы данных для проведения оценки образования у пациентов антител на фоне долговременного лечения препаратом Левемир® ФлексПен®.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что в течение первого года лечения на фоне приёма препарата Левемир® ФлексПен® произошло увеличение уровня антител к инсулину детемир; однако к концу второго года лечения уровень образования антител к препарату Левемир® ФлексПен® снизился у пациентов до уровня, незначительно превышающего исходный на момент начала терапии препаратом Левемир® ФлексПен®. Таким образом, доказано, что образование антител у больных сахарным диабетом на фоне лечения препаратом Левемир® ФлексПен® не оказывает отрицательного влияния на уровень гликемического контроля и дозу инсулина детемир.

#### **Фармакокинетика.**

##### *Абсорбция*

Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6-8 часов после введения.



При двукратном ежедневном режиме введения равновесные концентрации препарата в плазме крови достигаются после 2-3 введений.

Внутрииндивидуальная вариабельность всасывания ниже у препарата Левемир® ФлексПен® по сравнению с другими препаратами базального инсулина.

Клинически значимых межполовых различий в фармакокинетике препарата Левемир® ФлексПен® выявлено не было.

#### *Распределение*

Средний объем распределения препарата Левемир® ФлексПен® (приблизительно 0,1 л/кг) указывает на то, что высокая доля инсулина детемир циркулирует в крови.

#### *Метаболизм*

Инактивация препарата Левемир® ФлексПен® сходна с таковой у препаратов человеческого инсулина; все образующиеся метаболиты являются неактивными.

Результаты исследований связывания белков *in vitro* и *in vivo* показывают отсутствие клинически значимых взаимодействий между инсулином детемир и жирными кислотами или другими препаратами, связывающимися с белками.

#### *Выведение*

Терминальный период полувыведения после подкожной инъекции определяется степенью всасывания из подкожной ткани и составляет 5-7 часов в зависимости от дозы.

#### *Линейность*

При подкожном введении концентрации в плазме крови были пропорциональны введенной дозе (максимальная концентрация, степень всасывания).

Не выявлено фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия между лираглутидом и препаратом Левемир® ФлексПен®, в равновесном состоянии, при одновременном введении пациентам с сахарным диабетом 2 типа препарата Левемир® ФлексПен® в однократной дозе 0,5 Ед /кг и лираглутида 1,8 мг.

#### *Особые группы пациентов*

Фармакокинетические свойства препарата Левемир® ФлексПен® были исследованы у детей (6-12 лет) и подростков (13-17 лет) и сравнены с фармакокинетическими свойствами у взрослых с сахарным диабетом 1 типа. Различий не выявлено.

Клинически значимых различий в фармакокинетике препарата Левемир® ФлексПен® между пожилыми и молодыми пациентами, или между пациентами с нарушениями функции почек и печени и здоровыми пациентами, не выявлено.

#### *Данные доклинических исследований безопасности*

Исследования *in vitro*, в человеческой клеточной линии, включая исследования по связыванию с рецепторами инсулина и ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста), показали, что инсулин детемир имеет низкое сродство к обоим рецепторам и мало влияет на рост клеток по сравнению с человеческим инсулином. Доклинические данные, основанные на обычных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала, токсического влияния на репродуктивную функцию, не выявили какой-либо опасности для человека.

#### **Показания к применению**

Сахарный диабет у взрослых, подростков и детей старше 2 лет.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

**Противопоказания**

- Повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину детемир или любому из компонентов препарата.

Не рекомендуется применять препарат Левемир® ФлексПен® у детей до 2 лет, т.к. клинические исследования у детей младше 2 лет не проводились.

**Применение в период беременности и грудного вскармливания**

*Беременность*

При применении препарата Левемир® ФлексПен® во время беременности необходимо учитывать, насколько преимущества его применения перевешивают возможный риск.

Одно из рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа, в ходе которого изучались эффективность и безопасность комбинированной терапии препаратом Левемир® ФлексПен® с инсулином аспарт (152 беременных), по сравнению с терапией изофан-инсулином в сочетании с инсулином аспарт (158 беременных), не выявило различий в общем профиле безопасности во время беременности, в исходах беременности или здоровье плода и новорожденного (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Дополнительные данные по эффективности и безопасности лечения препаратом Левемир® ФлексПен®, полученные приблизительно от 300 беременных женщин в период пост-маркетингового применения, свидетельствуют об отсутствии нежелательных побочных эффектов инсулина детемир, приводящих к возникновению врождённых пороков развития и мальформативной или фето/неонатальной токсичности.

Исследования репродуктивной функции у животных не выявили токсического действия препарата на репродуктивную систему (см. раздел «Фармакологические свойства»).

В целом, необходимо тщательное наблюдение беременных женщин с сахарным диабетом в течение всего срока беременности, а также при планировании беременности. Потребность в инсулине в I триместре беременности обычно уменьшается, затем во II и III триместрах возрастает. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности.

*Период грудного вскармливания*

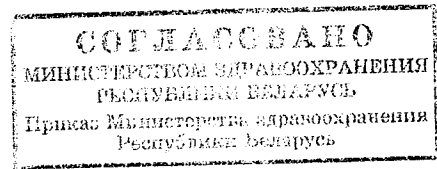
Неизвестно, выделяется ли инсулин детемир с грудным молоком. Предполагается, что инсулин детемир не влияет на метаболические реакции в организме новорожденных/ младенцев в период грудного вскармливания, поскольку он относится к группе пептидов, которые легко расщепляются в пищеварительном тракте на аминокислоты и усваиваются организмом.

У кормящих женщин может потребоваться коррекция дозы инсулина и диеты.

**Способ применения и дозы**

Доза препарата Левемир® ФлексПен® должна подбираться индивидуально в каждом конкретном случае, на основании потребностей пациента.

На основании результатов исследований, ниже представлены рекомендации по титрованию доз:



Средние значения глюкозы плазмы, измеренные самостоятельно перед завтраком	Коррекция дозы препарата Левемир® ФлексПен®, ЕД
>10,0 ммоль/л (180 мг/дл)	+8
9,1-10,0 ммоль/л (163-180 мг/дл)	+6
8,1-9,0 ммоль/л (145-162 мг/дл)	+4
7,1-8,0 ммоль/л (127-144 мг/дл)	+2
6,1-7,0 ммоль/л (109-126 мг/дл)	+2
4,1-6,0 ммоль/л	Без изменения (целевое значение)
Если любое единичное значение глюкозы плазмы:	
3,1-4,0 ммоль/л (56-72 мг/дл)	-2
<3,1 ммоль/л (< 56 мг/дл)	-4

Если препарат Левемир® ФлексПен® применяется как часть базис-болюсного режима, его следует назначать 1 или 2 раза в день исходя из потребности пациента. Доза препарата Левемир® ФлексПен® определяется индивидуально в каждом конкретном случае.

Пациенты, которым требуется применение препарата дважды в день для оптимального контроля уровня гликемии, могут вводить вечернюю дозу либо во время ужина, либо перед сном. Коррекция дозы может быть необходима при увеличении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или при сопутствующем заболевании.

Лекарственный препарат Левемир® ФлексПен® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с болюсным инсулином. Его также можно применять в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами, а также дополнительно к существующей терапии лираглутидом.

В комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами или в добавление к лираглутиду рекомендуется применять Левемир® ФлексПен® один раз в день, начиная с дозы 10 ЕД или 0,1-0,2 ЕД/кг. Лекарственный препарат Левемир® ФлексПен® можно вводить в любое удобное для пациента время в течение суток, однако, определив время ежедневной инъекции, следует придерживаться установленного режима инъекций.

Левемир® ФлексПен® предназначен только для подкожного введения. Левемир® ФлексПен® не следует вводить внутривенно, т.к. это может привести к тяжелой гипогликемии. Также следует избегать внутримышечного введения препарата.

Левемир® ФлексПен® не предназначен для применения в инсулиновых насосах.

Левемир® ФлексПен® вводится подкожно в область бедра, передней брюшной стенки, в область плеча, дельтовидную или ягодичную область. Места инъекций следует регулярно менять даже при введении в одну и ту же область для уменьшения риска развития липодистрофии. Как и при применении других препаратов инсулина, длительность действия зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности.

#### Особые группы пациентов

Как и при применении других препаратов инсулина, у пожилых пациентов и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью ~~следует более тщательно~~

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина детемир индивидуально.

#### *Дети и подростки*

Эффективность и безопасность применения Левемир® ФлексПен® у подростков и детей старше 2 лет подтверждена в ходе клинических исследований длительностью до 12 месяцев.

#### *Перевод с других препаратов инсулина:*

Перевод с препаратов инсулина средней продолжительности действия и с пролонгированных препаратов инсулина на препарат Левемир® ФлексПен® может потребовать коррекции дозы и времени введения.

Как и при применении других препаратов инсулина, рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови во время перевода и в первые недели назначения нового препарата.

Возможно, потребуются коррекция сопутствующей гипогликемической терапии (доза и время введения короткодействующих препаратов инсулина или доза пероральных гипогликемических препаратов).

#### **Побочное действие**

Побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, применяющих препарат Левемир®, в основном развиваются вследствие фармакологического эффекта инсулина. Доля пациентов, получающих лечение и у которых ожидается развитие побочных реакций, оценивается как 12%.

Наиболее частой побочной реакцией, которая развивается во время лечения препаратом Левемир®, является гипогликемия, см. раздел ниже.

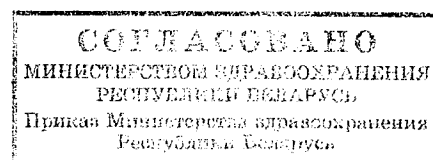
Из клинических исследований известно, что тяжелые гипогликемии, требующие вмешательства третьих лиц, развиваются приблизительно у 6% пациентов, получающих Левемир®.

Реакции в местах введения могут наблюдаться чаще при лечении препаратом Левемир®, нежели при введении препаратов человеческого инсулина. Эти реакции включают боль, покраснение, крапивницу, воспаление, кровоподтеки, припухлость и зуд в месте инъекции. Большинство реакций в местах введения незначительны и носят транзиторный характер, т.е. обычно исчезают при продолжении лечения в течение от нескольких дней до нескольких недель.

На начальной стадии инсулинотерапии могут возникать нарушения рефракции и отеки. Эти симптомы обычно носят транзиторный характер. Быстрое улучшение контроля гликемии может приводить к состоянию «острой болевой нейропатии», которая обычно является обратимой. Интенсификация инсулино-терапии с резким улучшением контроля углеводного обмена может привести к временному ухудшению состояния диабетической ретинопатии, в то же время длительное улучшение контроля гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии.

Перечень побочных реакций представлен в таблице.

Все представленные ниже побочные реакции, основанные на данных, полученных в ходе клинических испытаний, распределены по группам согласно частоте развития в соответствии с MedDRA и системами органов. Частота развития побочных реакций определена как: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/100$ ); нечасто ( $\geq 1/1,000$  до  $<1/100$ ); редко ( $\geq 1/10,000$  до  $<1/1,000$ ), очень редко ( $<1/10,000$ ) и неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).



Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто - Аллергические реакции, потенциально аллергические реакции, крапивница, кожная сыпь, высыпания на коже*
	Очень редко - Анафилактические реакции*
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто - Гипогликемия
Нарушения со стороны нервной системы	Редко - периферическая нейропатия («острая болевая нейропатия»)
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто - нарушения рефракции
	Нечасто - диабетическая ретинопатия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто – липодистрофия*
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто - реакции в местах введения
	Нечасто - отёки

\* См. «Описание отдельных побочных реакций»

Описание отдельных побочных реакций:

*Аллергические реакции, потенциально аллергические реакции, крапивница, кожная сыпь, высыпания на коже*

При использовании препарата Левемир® в базис-болюсном режиме терапии отмечено нечастое развитие аллергических реакций, потенциально аллергических реакций, крапивницы, кожной сыпи и высыпаний на коже. Однако данные, полученные в ходе трёх клинических испытаний, показали частое наступление побочных реакций при применении препарата Левемир® в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими препаратами (2,2% аллергических реакций и потенциально аллергических реакций).

*Анафилактические реакции*

Реакции генерализованной гипер-чувствительности (в том числе генерализованная кожная сыпь, зуд, потливость, желудочно-кишечные расстройства, ангионевротический отек, затруднения дыхания, учащенное сердцебиение, снижение артериального давления) встречаются очень редко, но являются потенциально опасными для жизни.

*Гипогликемия*

Гипогликемия является наиболее часто встречающейся побочной реакцией. Она может развиваться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине. Тяжелая гипогликемия может приводить к потере сознания и/или судорогам, временному или необратимому нарушению функции головного мозга или даже смерти. Симптомы гипогликемии как правило развиваются внезапно. Они включают «холодный пот», бледность кожных покровов, повышенную утомляемость, нервозность или тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, снижение концентрации внимания, сонливость, выраженное чувство голода, нарушение зрения, головную боль, тошноту, учащенное сердцебиение.

*Липодистрофия*

Липодистрофия (в том числе липогипертрофия, липоартрофия) может развиваться в месте инъекции. Соблюдение правил смены места инъекции в пределах одной области может помочь уменьшить риск развития этой побочной реакции.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

**Передозировка**

Определенной дозы, необходимой для передозировки инсулина не установлено, однако гипогликемия может развиваться постепенно, если была введена слишком высокая доза для конкретного пациента.

*Лечение:* легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу, сахар или богатые углеводами продукты питания. Поэтому, больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахар, сладости, печенье или сладкий фруктовый сок.

В случае тяжелой гипогликемии, когда пациент находится без сознания, следует ввести от 0,5 до 1 мг глюкагона внутримышечно или подкожно (может вводить обученный человек), либо внутривенно раствор декстрозы (глюкозы) (может вводить только медицинский работник). Также необходимо внутривенно вводить декстрозу в случае, если через 10-15 мин после введения глюкагона пациент не приходит в сознание. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять пищу, богатую углеводами, для профилактики рецидива гипогликемии.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Имеется ряд лекарственных средств, которые влияют на потребность в инсулине.

Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликеми-ческие препараты, ингибиторы моноаминоксидазы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромокриптин, сульфонамиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теофиллин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, салицилаты.

Гипогликемическое действие инсулина ослабляют пероральные контрацептивы, глюкокортикостероиды, йодсодержащие тиреоидные гормоны, соматропин, тиазидные диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, даназол, клонидин, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин.

Октреотид/ланреотид могут как повышать, так и снижать потребность организма в инсулине.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии и задерживать восстановление после гипогликемии.

Алкоголь может как усиливать, так и снижать гипогликемический эффект инсулина.

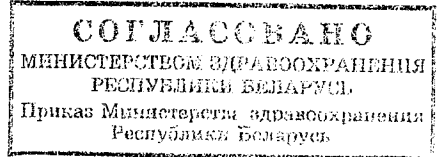
**Несовместимость**

Некоторые лекарственные средства, например, содержащие тиоловую или сульфитную группы, при добавлении к препарату Левемир® ФлексПен®, могут вызывать разрушение инсулина детемир. Левемир® ФлексПен® не следует добавлять в инфузионные растворы. Этот препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

**Особые указания**

Левемир® ФлексПен® является растворимым базальным аналогом инсулина, обладающим пролонгированным действием (до 24 часов).

В отличие от других препаратов инсулина, базис-болюсная терапия препаратом Левемир® ФлексПен® не приводит к увеличению массы тела.



Лечение лекарственным препаратом Левемир® ФлексПен® обеспечивает меньшее увеличение массы тела, по сравнению с применением изофан-инсулина и инсулина гларгин.

Меньший по сравнению с изофан-инсулином риск ночной гипогликемии позволяет более интенсивно проводить титрацию дозы с целью достижения целевого показателя глюкозы крови в базис-болюсной терапии.

По сравнению с другими инсулинами, в частности, с изофан-инсулином, меньший риск наступления эпизодов легкой ночной гипогликемии позволяет более интенсивно проводить подбор дозы с целью достижения целевого показателя глюкозы крови при проведении лечения препаратом Левемир® ФлексПен® в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами.

Левемир® ФлексПен® обеспечивает лучший гликемический контроль (на основании измерения концентрации глюкозы плазмы натощак) по сравнению с применением изофан-инсулина.

Перед длительной поездкой, связанной со сменой часовых поясов, пациент должен проконсультироваться со своим лечащим врачом, поскольку смена часового пояса означает, что пациент должен принимать пищу и вводить инсулин в другое время.

Недостаточная доза препарата или прекращение лечения, особенно при сахарном диабете 1 типа, может приводить к развитию **гипергликемии** или диабетического кетоацидоза. Как правило, первые симптомы гипергликемии появляются постепенно, в течение нескольких часов или дней. К этим симптомам относятся жажда, учащенное мочеотделение, тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потеря аппетита, запах ацетона в выдыхаемом воздухе. При сахарном диабете 1 типа без соответствующего лечения гипергликемия приводит к развитию диабетического кетоацидоза и может привести к смерти.

**Гипогликемия** может развиться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине, при пропуске приема пищи или незапланированной интенсивной физической нагрузке.

После компенсации углеводного обмена, например, при интенсифицированной инсулинотерапии, у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чем больные должны быть проинформированы. Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении сахарного диабета.

Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно повышают потребность организма в инсулине.

Коррекция дозы препарата может также потребоваться при наличии у пациента сопутствующих заболеваний почек, печени или нарушений функции надпочечников, гипофиза или щитовидной железы.

#### **Перевод больного с других препаратов инсулина**

Перевод больного на новый тип или препарат инсулина другого производителя должен происходить под строгим врачебным контролем. При изменении концентрации, производителя, типа, вида (человеческий, аналог человеческого инсулина) и/или метода его производства может потребоваться коррекция дозы. Пациенты, переходящие на лечение препаратом Левемир® ФлексПен® с другого типа инсулина, могут нуждаться в изменении дозы по сравнению с дозами ранее применявшихся препаратов инсулина. Коррекция дозы может быть осуществлена при введении первой дозы или в течение первых нескольких недель или месяцев лечения.

ОГЛАШЕНО  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

### **Реакции в месте введения**

Как и при лечении другими препаратами инсулина, могут развиваться реакции в месте введения, что проявляется болью, покраснением, крапивницей, воспалением, гематомами, припухлостью и зудом. Регулярная смена места инъекции в одной и той же анатомической области может уменьшить симптомы, либо предотвратить развитие реакции. Реакции обычно исчезают в течение от нескольких дней до нескольких недель. В редких случаях реакции в месте введения требуют прекращения лечения.

### **Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина**

Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратами инсулина. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить.

### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами**

Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться из-за гипогликемии, что может представлять опасность в тех ситуациях, когда эти способности особенно необходимы (например, при управлении транспортными средствами или работе с машинами и механизмами). Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии при управлении транспортными средствами и работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или страдающих частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность управления транспортным средством или выполнения подобных работ.

### **Форма выпуска**

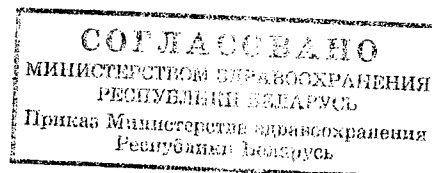
Раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл.

По 3 мл в картридж из стекла 1 гидролитического класса, укупоренный диском из бромбутиловой резины с одной стороны и запаянным в пластиковую мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций с другой. По 5 пластиковых мультидозовых одноразовых шприц-ручек для многократных инъекций вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре от 2°C до 8°C (в холодильнике), но не рядом с морозильной камерой. Не замораживать. Для защиты от света храните ФлексПен® с надетым колпачком.

Левемир® ФлексПен® следует предохранять от воздействия избыточного тепла и света.



Используемую или переносимую в качестве запасной шприц-ручку с препаратом не хранить в холодильнике. Хранить в течение 6 недель при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

30 месяцев. Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

*Ново Нордиск А/С*

Ново Алле,

DK-2880 Багсваерд, Дания

**Представительство**

*«Ново Нордиск А/С»*

119330, Москва,

Ломоносовский проспект, 38, офис 11

Тел.: (495) 956-11-32 , Факс: (495) 956-50-13

*Левемир® , ФлексПен® , НовоФайн® и НовоТвист® - зарегистрированные торговые марки, принадлежащие компании Ново Нордиск А/С, Дания*

©

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

## Указания для пациентов по использованию препарата

### Не используйте Левемир® ФлексПен®:

- В случае наличия аллергии (гиперчувствительности) к инсулину детемир или любому из компонентов препарата.
- Если у Вас начинается гипогликемия (низкий уровень сахара в крови).
- В инсулиновых насосах.
- Если ФлексПен® роняли, если он поврежден или раздавлен.
- Если были нарушены условия хранения ФлексПен® или он был заморожен.
- Если инсулин перестал быть прозрачным и бесцветным.

### Перед использованием Левемир® ФлексПен®:

- Проверьте этикетку, чтобы убедиться, что Вы используете нужный тип инсулина.
- Всегда используйте новую иглу для каждой инъекции, чтобы предотвратить заражение.
- Левемир® ФлексПен® и иглы предназначены только для индивидуального использования.

### Способ введения

Левемир® ФлексПен® предназначен только для подкожного введения. Никогда не вводите его внутривенно или внутримышечно. Каждый раз меняйте место инъекции в пределах анатомической области. Это поможет уменьшить риск образования уплотнений и изъязвлений в месте введения. Лучше всего вводить препарат в переднюю поверхность бедра, переднюю брюшную стенку, плечо. Регулярно измеряйте уровень глюкозы в крови.

### Как обращаться с Левемир® ФлексПен®

Внимательно прочитайте прилагаемую инструкцию для пациентов по использованию Левемир® ФлексПен® и строго соблюдайте ее.

# Инструкция для пациентов по использованию Левемир® ФлексПен®

**Внимательно прочитайте эту инструкцию перед использованием Левемир® ФлексПен®**

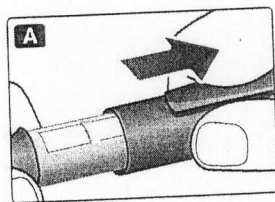
Левемир® ФлексПен® – это уникальная инсулиновая шприц-ручка с дозатором и цветовой кодировкой. Вводимая доза инсулина, в пределах от 1 до 60 единиц, может изменяться с шагом в 1 единицу. Левемир® ФлексПен® разработан для использования с одноразовыми иглами НовоФайн® и НовоТвист® длиной до 8 мм. В качестве меры предосторожности, всегда носите с собой запасную систему для введения инсулина на случай утери или повреждения Вашего Левемир® ФлексПен®.

## Левемир® ФлексПен®

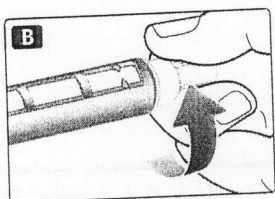


**Подготовка Левемир® ФлексПен®**  
 Проверьте этикетку, чтобы убедиться, что Ваш ФлексПен® содержит необходимый тип инсулина.

**А**  
 Снимите колпачок со шприц-ручки.



**В**  
 Удалите защитную наклейку с одноразовой иглы. Аккуратно и плотно навинтите иглу на Левемир® ФлексПен®.

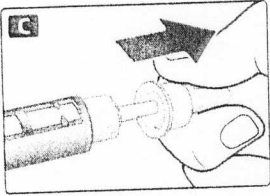


СОГЛАСОВАНО  
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь



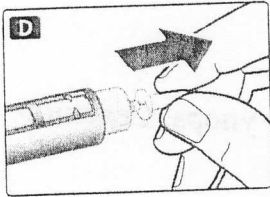
**C**

Снимите наружный колпачок с иглы, но не выбрасывайте его.



**D**

Снимите и выбросьте внутренний колпачок иглы.



- Для каждой инъекции используйте новую иглу, чтобы предотвратить заражение.
- Будьте осторожны, не погните и не повредите иглу перед использованием.
- Чтобы избежать случайных уколов, никогда не надевайте внутренний колпачок обратно на иглу.

**Проверка поступления инсулина**

Даже при правильном использовании шприц-ручки, перед каждой инъекцией в картридже может скапливаться небольшое количество воздуха.

Для предотвращения попадания пузырька воздуха и обеспечения введения правильной дозы препарата:

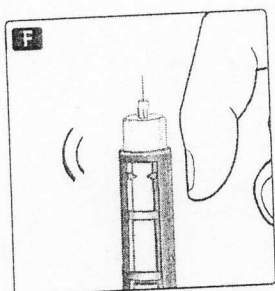
**E**

Наберите 2 ЕД препарата поворотом селектора дозировки.



СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

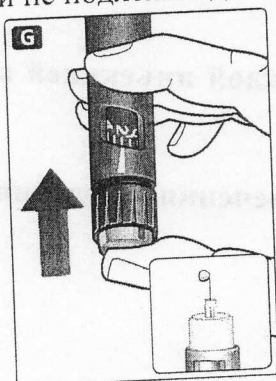
**Ф**  
 Держа Левемир® ФлексПен® иглой вверх, несколько раз слегка постучите по картриджу кончиком пальца, чтобы пузырьки воздуха переместились в верхнюю часть картриджа.



**Г**  
 Удерживая шприц-ручку иглой вверх, нажмите пусковую кнопку до упора. Селектор дозировки возвратится к нулю.

На конце иглы должна появиться капля инсулина. Если этого не произошло, замените иглу и повторите процедуру, но не более 6 раз.

Если инсулин не поступает из иглы, это указывает на то, что шприц-ручка неисправна и не подлежит дальнейшему использованию.



**Установка дозы**

Убедитесь, что селектор дозировки установлен в положение «0».

**Н**

Наберите количество единиц, необходимое для инъекции.

Доза может регулироваться вращением селектора дозировки в любом направлении, до тех пор, пока правильная доза не будет установлена напротив указателя дозировки. При вращении селектора дозировки соблюдайте осторожность, чтобы случайно не нажать на пусковую кнопку, во избежание выброса дозы инсулина.

Невозможно установить дозу, превышающую количество единиц, оставшихся в картридже.

СОГЛАСОВАНО  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь



- Нельзя использовать шкалу остатка для отмеривания дозы инсулина.

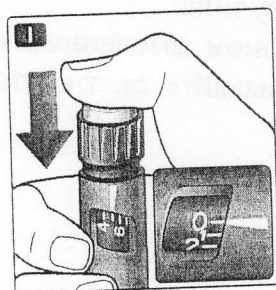
### Введение инсулина

Введите иглу под кожу. Используйте технику инъекции, рекомендованную Вашим врачом.

#### I

Чтобы сделать инъекцию, нажмите пусковую кнопку до упора, пока напротив указателя дозировки не появится «0». Будьте осторожны: при введении препарата следует нажимать только на пусковую кнопку.

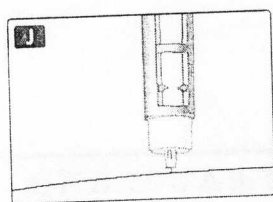
При повороте селектора дозировки введения дозы не произойдет.



#### J

При извлечении иглы из-под кожи удерживайте пусковую кнопку полностью нажатой.

После инъекции оставляйте иглу под кожей не менее 6 секунд. Это обеспечит введение полной дозы инсулина.

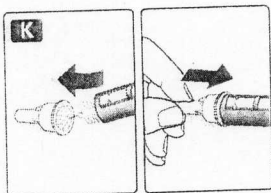


СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

**К**

Направьте иглу в наружный колпачок иглы, не трогая колпачок. Когда игла войдет внутрь, наденьте колпачок и отвинтите иглу.

Выбросьте иглу, соблюдая меры предосторожности, и закройте шприц-ручку колпачком.



- Удаляйте иглу после каждой инъекции и никогда не храните Левемир® ФлексПен® с присоединенной иглой. В противном случае, возможно вытекание жидкости из Левемир® ФлексПен®, что может привести к неправильной дозировке.
- Лица, осуществляющие уход за больным, должны соблюдать осторожность при удалении и выбрасывании игл во избежание риска случайного укола иглой.
- Выбрасывайте использованный Левемир® ФлексПен® с отсоединенной иглой.
- Иглы и Левемир® ФлексПен® предназначены только для индивидуального использования.

**Хранение и уход**

Левемир® ФлексПен® разработан для эффективного и безопасного применения и требует осторожного обращения. В случае падения или сильного механического воздействия, возможно повреждение шприц-ручки и вытекание инсулина.

Поверхность Левемир® ФлексПен® можно очищать ватным тампоном, смоченным в спирте. Не погружайте шприц-ручку в спирт, не мойте и не смазывайте ее, т.к. это может повредить механизм.

Не допускается повторное заполнение Левемир® ФлексПен®.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь