



## Novo Nordisk Farma Oy

Hevosenkentä 3  
02600 Espoo  
Puh. 020 762 5300  
Faksi 020 762 5302  
novoinfo@novonordisk.fi  
www.novonordisk.fi  
Jakelija: Oriola Oy  
NovoInfo puh. 0800 122566 (maksuton neuvontalinja ma-pe 9-16)

# Levemir®

(detemirinsuliini)

**Ye R Levemir FlexPen 100 U/ml, injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä**  
**Levemir Penfill 100 U/ml, injektioneste, liuos säiliössä**

### Vaikuttavat aineet ja niiden määrät:

1 ml liuosta sisältää 100 U detemirinsuliinia\* (vastaten 14,2 mg). 1 säiliö sisältää 3 ml vastaten 300 U.

\*Detemirinsuliini on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Saccharomyces cerevisiae* -hiivassa. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta Apuaineet.

### Lääkemuoto

FlexPen: Injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä.

Penfill: Injektioneste, liuos säiliössä.

### KLIINiset TIEDOT

#### Käyttöaiheet:

Diabetes mellituksen hoito aikuisilla ja 6-17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

#### Annostus ja antotapa:

Levemir on ylipitkävaikutteinen insuliinianalogi, jota käytetään perusinsuliinina.

#### Annostus:

Yhdessä oraalistien diabeteslääkkeiden kanssa Levemir-insuliinia suositellaan käytettäväksi kerran vuorokaudessa, aloittaen annoksella 10 U tai 0,1-0,2 U/kg. Injektio voidaan antaa mihin vuorokaudenaikaan tahansa, mutta se tulee antaa samaan aikaan joka päivä. Levemir-annos tulee määrittää yksilöllisesti potilaan tarpeiden mukaisesti. Tutkimustuloksiin perustuen seuraavaa ohjetta suositellaan annoksen säätämiseen:

Keskimääräinen itse mitattu plasman glukosipitoisuus (P-Gluk) ennen aamiaista	Levemir-annoksen muutos
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+8 U
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+6 U
8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+4 U
7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+2 U
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+2 U
Jos yksi itse mitattu plasman glukosipitoisuus on	
3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	-2 U
< 3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	-4 U

Kun Levemir-insuliinia käytetään osana perusinsuliini-ateriainsuliinihoitoa, tulee Levemir-insuliinia antaa kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa potilaan tarpeiden mukaisesti. Levemir-insuliinin annostus tulee määrittää yksilöllisesti.

Potilaille, jotka tarvitsevat kaksi annosta vuorokaudessa mahdollisimman hyvän verenglukositasapainon saavuttamiseksi, iltannos voidaan antaa illalla tai nukkumaan mennessä. Annostuksen tarkistus voi olla tarpeen, jos diabeetikon fyysinen rasitus lisääntyy, tavanomainen ruokavalio muuttuu tai hänellä on muu samanaikainen sairaus.

#### Erityiset potilasryhmät:

Kuten kaikilla insuliinivalmisteilla, verenglukosin seuranta on tehostettava ja detemirinsuliinin annostusta on säädettävä yksilöllisesti, jos potilas on iäkäs tai hänellä on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

#### Lapset:

Levemir-insuliinin teho ja turvallisuus on osoitettu 6-17 vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla 6 kuukauteen saakka kestäneillä tutkimuksilla (ks. kohta Farmakodynamiikka). Levemir-insuliinin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu alle 6-vuotiailla lapsilla. Levemir-valmistetta tulee käyttää tällä ikäryhmällä vain lääkärin tarkassa seurannassa.

#### Siirtyminen muista insuliinivalmisteista:

Jos potilas siirtyy käyttämään Levemir-insuliinia toisen aiemmin käyttämänsä pitkä- tai ylipitkävaikutteisen insuliinivalmisteen sijaan, annosta ja annoksen ajoitusta voidaan joutua muuttamaan (ks. kohta Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet). Kuten kaikkien insuliinivalmisteiden kohdalla, verenglukosin tarkka seuranta on suositeltavaa siirtymisvaiheen aikana ja heti sitä seuraavina ensimmäisinä viikkoina. Muuta samanaikaisesti annettavaa diabeteksen lääkettä (oraalisen diabeteslääkkeen tai lisäksi käytettävän lyhyt/pikavaikutteisen insuliinivalmisteen annosta ja/tai annoksen ajoitusta) voidaan joutua säätämään.

#### Antotapa:

Levemir annetaan **vain** ihonalaisena pistoksena. Levemir-insuliinia ei saa antaa laskimoon, koska seurauksena voi olla vaikea hypoglykemia. Lihakseen pistämistä on vältettävä. Levemir-insuliinia ei saa käyttää insuliini-infuusiopumpuissa.

Levemir annetaan ihonalaisena injektiona vatsan alueelle, reiteen, olkavarteen, olkapään alueelle tai pakaraan. Pistoskohtaa tulee siksä aina vaihdella saman pistosalueen sisällä. Kaikkien insuliinivalmisteiden tapaan vaikutuksen kesto vaihtelee annoksen suuruuden, pistoskohdan, verenkierron, lämpötilan ja fyysisen rasituksen mukaan.

Levemir Penfill on suunniteltu käytettäväksi Novo Nordiskin annostelulaitteiden ja NovoFine-neulojen kanssa. Levemir FlexPen esitäytetyt insuliinikynät on suunniteltu käytettäväksi NovoFine- tai NovoTwist-neulojen kanssa. FlexPen-insuliinikynällä voi valita 1-60 yksikön annoksen yhden yksikön välein. Levemir FlexPen -kynässä on värikoodi. Levemir Penfill -valmisteen ja Levemir FlexPen -valmisteen mukana on pakkausseoste, jonka yksityiskohtaisia käyttöohjeita on noudatettava.

#### Vasta-aiheet:

Yliherkkyyks vaikuttavalle aineelle tai jollekin valmisteen apuaineelle.

#### Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet:

Riittämätön annostus tai hoidon keskeytyminen erityisesti tyyppin 1 diabeteksessa saattavat johtaa hyperglykemiaan ja diabeettiseen ketoasidoosiin. Hyperglykemian ensimmäiset oireet ilmaantuvat yleensä vähitellen tuntien tai päivien kuluessa. Oireisiin sisältyvät jano, tihentynyt virtsaaminen, pahoinvointi, oksentelu, uneliaisuus, ihon punoitus ja kuivuminen, suun kuivuminen, ruokahaluttomuus sekä asetoniin hajua hengityksessä. Tyyppin 1 diabeteksessa hoitamaton hyperglykemia johtaa lopulta diabeettiseen ketoasidoosiin, mikä saattaa johtaa kuolemaan.

### *Hypoglykemia:*

Aterian laiminlyöminen tai suunnittelematon, voimakas fyysinen rasitus voi johtaa hypoglykemiaan.

Hypoglykemiaa saattaa esiintyä, jos insuliiniannos on liian suuri suhteessa insuliinin tarpeeseen (ks. kohdat Haittavaikutukset ja Yliannostus).

Potilaat, joiden verengluukoositasapaino paranee huomattavasti esim. tehostetun insuliinihoidon ansiosta, saattavat kokea muutoksen tavanomaisissa hypoglykemiasta varoittavissa oireissaan. Potilaille tulee kertoa asiasta ja antaa asianmukaista ohjausta. Tavanomaiset varoittavat oireet saattavat hävitä diabetesta pitkään sairastaneilta potilailta. Muut sairaudet, varsinkin tulehdukset ja kuumeilmat, yleensä lisäävät potilaan insuliinin tarvetta.

### *Siirtyminen muista insuliinivalmisteista:*

Kun potilas siirtyy käyttämään toisentyypistä tai toisen valmistajan insuliinia, on siirtyminen toteutettava tarkassa lääkärin valvonnassa. Kun muutetaan insuliinin vahvuutta, tavaramerkkiä (valmistaja), tyyppiä, alkuperää (eläininsuliini, ihmisinsuliini tai ihmisinsuliinianalogi) ja/tai valmistusmenetelmää (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu insuliini vs. eläininsuliini), annostuksen muutos saattaa olla tarpeen. Toisentyypisistä insuliineista Levemir-insuliiniin siirtyvien potilaiden annostusta saatetaan joutua muuttamaan verrattuna potilaiden tavallisesti käyttämien insuliinien annostukseen. Jos annostuksen säätö on tarpeen, säätämisen tarve voi ilmaantua ensimmäisen annoksen tai muuttamien ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana.

### *Pistoskohdan reaktiot:*

Kuten millä tahansa insuliinihoidolla, pistoskohdan reaktioita (kipu, punoitus, nokkosihottuma, tulehdus, mustelmat, turvotus ja kutina) voi esiintyä. Pistoskohdan jatkuva vaihtaminen pistosalueella voi auttaa vähentämään tai ehkäisemään näitä reaktioita. Reaktiot yleensä häviävät muutaman päivän tai muutaman viikon aikana. Harvoissa tapauksissa Levemir-hoito pitää lopettaa pistoskohdan reaktioiden vuoksi.

### *Hypoalbuminemia:*

Vakavasta hypoalbuminemiasta kärsivistä potilaista on rajoitusti tietoja. Näiden potilaiden kohdalla suositellaan huolellista seurainta.

### **Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:**

Useiden lääkkeiden tiedetään vaikuttavan glukoosiaineenvaihduntaan.

Seuraavat aineet saattavat vähentää potilaan insuliinin tarvetta: Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet, monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät, beetasalpaajat, angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät, salisylaatit, anaboliset steroidit ja sulfonamidit. Seuraavat aineet saattavat lisätä potilaan insuliinin tarvetta: Ehkäisytabletit, tiatsidit, glukokortikoidit, kilpirauhashormonit, sympatomimeetit, kasvuhormoni ja danatsoli. Beetasalpaajat saattavat peittää hypoglykemian oireet. Sekä oktreotidi että lanreotidi voivat lisätä tai vähentää insuliinin tarvetta.

Alkoholi saattaa tehostaa tai vähentää insuliinin verengluukoosin alentavaa vaikutusta.

### **Raskaus ja imetys:**

**Raskaus:** Kliinistä kokemusta detemirinsuliinin käytöstä raskauden aikana ei ole.

Sikiövaurioita ja teratogeenisuutta koskevissa eläinten lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu eroa detemir-insuliinin ja ihmisinsuliinin välillä. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Raskaana olevien diabeetikkoisten tehostettua verengluukoosikontrollia ja hoidon seurainta suositellaan raskautta suunniteltaessa ja koko raskauden ajan. Insuliinin tarve yleensä vähenee raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ja lisääntyy myöhemmin toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana. Synnytyksen jälkeen insuliinin tarve tavallisesti palaa nopeasti ennen raskautta olleisiin arvoihin.

**Imetys:** Kliinistä kokemusta detemirinsuliinin käytöstä imetyksen aikana ei ole. Valmistetta on syytä määrätä imettäville äideille varoen. Imettävien äitien insuliiniannosta ja ruokavaliota voidaan joutua muuttamaan.

### **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:**

Potilaan keskittymis- ja reaktiokyky saattavat heikentyä hypoglykemian seurauksena. Tämä voi aiheuttaa vaaratilanteita silloin, kun keskittymis- ja reaktiokyky erityisesti tarvitaan (esim. autolla ajo tai koneiden käyttö).

Potilaita tulee neuvoa ryhtymään varotoimiin hypoglykemian välttämiseksi ajon aikana. Tämä on erityisen tärkeää niillä diabeetikoilla, joiden tuntemukset hypoglykemiasta varoittavista oireista ovat vähentyneet tai puuttuvat tai joilla on usein ollut hypoglykemia. Tällaisissa tapauksissa autolla ajamisen tarkoituksenmukaisuutta on syytä harkita tarkkaan.

### **Haittavaikutukset:**

Levemir-insuliinia käyttävillä potilailla havaitut haittavaikutukset riippuvat pääasiassa annoksesta ja johtuvat insuliinin farmakologisesta vaikutuksesta. Hoidetuista potilaista 12 % arvioidaan esiintyvän haittavaikutuksia.

Hypoglykemia on yleinen haittavaikutus. Sitä saattaa esiintyä, jos insuliiniannos on liian suuri suhteessa insuliinin tarpeeseen. Kliinisten tutkimusten perusteella tiedetään, että vain noin 6 %:lla Levemir-insuliinilla hoidetuista potilaista esiintyy vaikeaa hypoglykemiaa. Vaikeaksi hypoglykemiaksi määritellään hypoglykemia, jossa tarvitaan ulkopuolista apua. Vaikea hypoglykemia saattaa johtaa tajuttomuuteen ja/tai aiheuttaa kouristuksia, tilapäisen tai pysyvän aivojen toimintahäiriön tai jopa kuoleman.

Levemir-hoidon yhteydessä esiintyviä pistoskohdassa useammin kuin ihmisinsuliinihoidossa. Pistoskohdanreaktioita ovat kipu, punoitus, nokkosihottuma, tulehdus, mustelmat, turvotus ja kutina. Suurin osa pistoskohdan reaktioista on lieviä ja ohimeneviä eli ne normaalisti häviävät hoitoa jatkettaessa muutaman päivän tai muutaman viikon kuluessa.

Alla olevassa luettelossa esitetyt haittavaikutukset on esitetty esiintymistiheyden ja elinjärjestelmän mukaan. Esiintymistiheydet on määritellyt seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $\leq 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $\leq 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $\leq 1/10\,000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### *Hermosto:*

**Harvinainen** - Perifeerinen neuropatia

Verengluukoositasapainon nopeaan korjaantumiseen voi liittyä akuutti, kivulias neuropatia. Se on yleensä tilapäistä.

### *Silmät:*

**Melko harvinainen** - Taittohäiriöt

Insuliinihoidon alkuvaiheessa saattaa esiintyä taittohäiriöitä. Ne ovat yleensä ohimeneviä.

**Melko harvinainen** - Diabeettinen retinopatia

Pitkäaikaisen glukoositasapainon paraneminen vähentää diabeettisen retinopatian etenemisriskiä. Insuliinihoidon tehostamisella aikaansaatun äkilliseen glukoositasapainon paranemiseen saattaa kuitenkin liittyä diabeettisen retinopatian tilapäinen vaikeutuminen.

### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus:*

**Yleinen** - Hypoglykemia

Hypoglykemian oireet ilmaantuvat yleensä yllättäen. Oireisiin saattaa sisältyä kylmä hiki, kalpea ja viileä iho, uupumus, hermostuneisuus tai vapina, ahdistus, epätavallinen väsymys tai heikkous, sekavuus, keskittymisvaikeudet, uneliaisuus, kova nälkä, näköhäiriöt, päänsärky, pahoinvointi ja sydämentykytys. Vaikea hypoglykemia saattaa johtaa tajuttomuuteen ja/tai aiheuttaa kouristuksia, tilapäisen tai pysyvän aivojen toimintahäiriön tai jopa kuoleman.

*Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:*

*Yleinen - Pistoskohdan reaktiot*

Pistoskohdan reaktioita (kipu, punoitus, nokkosihottuma, tulehdus, mustelmat, turvotus ja kutina pistoskohdassa) saattaa esiintyä insuliinihoidon aikana. Nämä oireet ovat yleensä ohimeneviä ja tavallisesti ne häviävät hoitoa jatkettaessa.

*Melko harvinainen – Lipodystrofia*

Pistoskohdassa saattaa esiintyä lipodystrofiaa, jos pistosalueen pistoskohtaa ei vaihdella.

*Melko harvinainen - Turvotus*

Insuliinihoidon alkuvaiheessa saattaa esiintyä turvotusta. Tämä oire on yleensä ohimenevä.

*Immuunijärjestelmä\**

*Yleinen -* Kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa potilaita hoidettiin yhdessä suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa, todettiin 2,2 % potilaista allergisia reaktioita tai mahdollisia allergisia reaktioita.

*Melko harvinainen:* Allergiset reaktiot, mahdolliset allergiset reaktiot, nokkosihottuma, ihottuma ja iho-oireiden puhkeaminen:

Tällaiset oireet voivat johtua yleistyneestä yliherkkyysoireesta. Yleistyneen yliherkkyysoireiden oireisiin saattaa sisältyä myös kutinaa, hikoilua, ruoansulatushäiriöitä, angioneuroottista turvotusta, hengitysvaikeuksia, sydämentykytystä ja verenpaineen alenemista. Yleistyneet yliherkkyysoireet saattavat olla hengenvaarallisia (anafylaktiset reaktiot).

\* Esiintymistiheys on melko harvinainen basaali-bolushoidossa, mutta yleinen kolmessa kliinisessä tutkimuksessa käytettäessä yhdessä oraalisien diabeteslääkkeiden kanssa.

## Yliannostus:

Insuliinin yliannostukselle ei ole olemassa erityistä määritelmää. Hypoglykemia saattaa kuitenkin kehittyä vaihtelevasti, jos potilas saa liian suuria insuliiniannoksia verrattuna insuliinin tarpeeseen:

- Lievä hypoglykemia voidaan hoitaa antamalla suun kautta rypälesokeria tai sokeria sisältäviä tuotteita. Siksi on suositeltavaa, että diabeetikko pitää aina mukanaan sokeripitoisia tuotteita.

- Vaikea hypoglykemia, jolloin potilas on tajuton, voidaan hoitaa antamalla glukagonia (0,5-1 mg) lihakseen tai ihon alle tai antamalla glukosia laskimoon. Lihaksensisäisen ja ihonalaisen glukagoni-injektion voi antaa riittävän koulutuksen saanut henkilö. Laskimonsisäisen glukosin antaa terveydenhuollon ammattilainen. Glukosia on annettava laskimoon myös siinä tapauksessa, että glukagonin antoon ei tule vastetta 10-15 minuutin kuluessa. On suositeltavaa, että tajunnan palattua potilaalle annetaan suun kautta hiilihydraatteja hypoglykemian uusiutumisen estämiseksi.

## FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### Farmakodynamiikka:

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Insuliinit ja insuliinijohdokset, ylipitkävaikutteiset: ATC-koodi:A10AE05.

### Vaikutusmekanismi

Detemirinsuliini on liukeneva, ylipitkävaikutteinen insuliinianalogi, jolla on pitkävaikutteinen vaikutusaika käyttäessä perusinsuliinina.

Detemirinsuliinin verenglukosia alentava vaikutus perustuu glukosin soluunoton helpottumiseen, kun insuliini sitoutuu lihas- ja rasvasolujen insuliinireseptoreihin, ja samanaikaiseen maksan glukosin tuotannon estymiseen.

Detemirinsuliinin aika/vaikutusprofiili vaihtelee tilastollisesti merkittävästi vähemmän kuin NPH (Neutral Protamine Hagedorn)-insuliinin aika/vaikutusprofiili ja on sen vuoksi ennakoitavampi. Tämän voi nähdä taulukon 1. yksilökohtaisista farmakodynaamisten kokonais- ja maksimivaikutuksen variaatiokertoimista (CV, Coefficient of Variation).

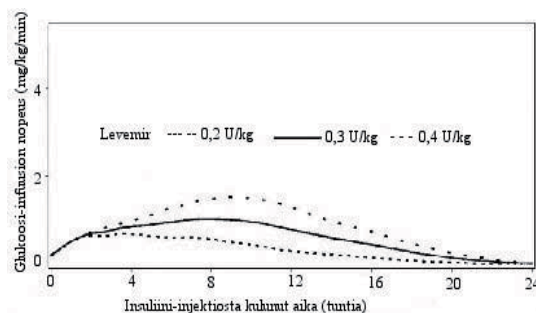
**Taulukko 1. Detemir- ja NPH-insuliinin aika/vaikutusprofiilin yksilökohtainen vaihtelevuus.**

Farmakodynaaminen päätepiste	Detemir-insuliinin CV (%)	NPH-insuliinin CV (%)
AUC <sub>GIR</sub> 0-24 h*	27	68
GIR <sub>max</sub> **	23	46

\*Kuvaajan alapuolinen pinta-ala

\*\*Glukoosin infuusionopeuden p-arvo < 0,001 kaikissa detemirinsuliinin vertailuissa.

Detemirinsuliinin pitkävaikutteisuus johtuu sen molekyylien voimakkaasta yhteenliittymisestä pistoskohdassa ja sitoutumisesta albumiiniin rasvahapposivuketjun välityksellä. Detemirinsuliini jakautuu perifeerisiin kohdekudoksiin hitaammin kuin NPH-insuliini. Näiden vaikutusta pidentävien mekanismien yhdistelmän ansiosta detemirinsuliinin imeytymis- ja vaikutusprofiili on toistettavampi kuin NPH-insuliinin.



	Levemir			NPH
	0,2 U/kg	0,3 U/kg	0,4 U/kg	0,3 U/kg
Vaikutuksen kesto (tuntia)	12	17*	20	13
GIR max (mg/kg/min)	1,1	1,4*	1,7	1,6

\*arvioitua arvoa

**Kuva 1. Levemir-insuliinin vaikutusprofiilit tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla.**

Valmisteen vaikutus kestää 24 tuntia saakka annoksesta riippuen, joten päivittäisiä annostelukertoja voi olla yksi tai kaksi. Jos valmistetta annetaan kahdesti vuorokaudessa, vakaa tila saavutetaan 2-3 antokerran jälkeen. Annosten ollessa 0,2 - 0,4 U/kg, yli 50 % Levemir-insuliinin maksimitehosta on käytettävissä 3-4 tunnin - noin 14 tunnin aikavälillä annoksen ottamisesta.

Farmakodynaaminen vaste (maksimiteho, vaikutuksen kesto, kokonaisvaikutus) on suhteessa ihon alle annettuun annokseen. Paastoplasman glukosipitoisuuden (FPG) pienempi vaihtelu päivästä toiseen oli osoitettavissa verrattaessa Levemir-hoitoa NPH-hoitoon pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa.

Tutkimukset tyypin 2 diabeetikoilla, joita hoidettiin perusinsuliinilla ja samanaikaisella oraalilla diabeteslääkkeellä osoittivat, että Levemir-insuliinia käytettäessä verenglukositasapaino (HbA<sub>1c</sub>) vastaa NPH- ja glargininsuliinilla saavutettavaa tasoa ja Levemir-insuliinin käyttöön liittyi vähemmän painonnousua (katso alapuolella oleva taulukko 2).

Tutkimuksessa, jossa verrattiin glargininsuliiniin, detemirinsuliinia oli mahdollisuus annostella kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa, kun taas glargininsuliini annettiin kerran vuorokaudessa. 55 % detemirinsuliinilla hoidetuista potilaista lopetti 52 viikon hoidon kaksi kertaa vuorokaudessa annostelulla.

**Taulukko 2. Painonmuutos insuliinihoidon jälkeen**

Tutkimuksen kesto	Detemirinsuliini kerran vuorokaudessa	Detemirinsuliini 2 kertaa vuorokaudessa	NPH-insuliini	Glargininsuliini
20 viikkoa	+0,7 kg		+1,6 kg	
26 viikkoa		+1,2 kg	+2,8 kg	
52 viikkoa	+2,3 kg	+3,7 kg		+4,0 kg

Tutkimuksissa, joissa insuliinihoitoon on yhdistetty oraalinen diabeteslääke, Levemir-hoito johti 61-65 % pienempään yöllisen hypoglykemian riskiin verrattuna NPH-insuliiniin.

Pitkäaikaisissa hoitotutkimuksissa Levemir-insuliinia käyttäneiden tyyppin 1 diabeetikkojen (mukaan lukien 6-17-vuotiaat lapset ja nuoret) paastoplasman glukoosipitoisuus oli parantunut NPH-insuliinia saaneisiin verrattuna, kun hoito annettiin perusinsuliini-ateriainsuliinihoitona (basaali-bolushoito). Levemir-insuliinilla saavutettava verengluukoositasapaino (HbA<sub>1c</sub>) vastaa NPH-insuliinilla saavutettua tasoa, yöllisen hypoglykemian riski on pienempi eikä käyttöön liity painonnousua.

Kliinisissä tutkimuksissa Levemir-insuliiniin ja NPH-insuliiniin liittyvät hypoglykemioiden esiintymistiheydet olivat samanlaiset basaali-bolushoidossa. Analysoitaessa yöllistä hypoglykemiaa tyyppin 1 diabeetikoilla, havaittiin Levemir-insuliinilla merkitsevästi pienempi lievän yöllisen hypoglykemian (mahdollisuus itsehoitoon ja kapillaariveren glukoosipitoisuus alle 2,8 mmol/l tai plasman glukoosipitoisuutena ilmaistuna alle 3,1 mmol/l) vaara kuin NPH-insuliinilla. Tyyppin 2 diabeteksen yhteydessä eroa ei ollut. Tyyppin 1 diabetesta sairastavilla 6-17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla yöllisten hypoglykemioiden kokonaisriski oli lisäksi merkitsevästi pienempi Levemir-insuliinilla kuin NPH-insuliinilla.

Levemir-insuliinin käytön yhteydessä on havaittu vasta-ainemuodostusta. Sillä ei kuitenkaan näytä olevan mitään vaikutusta verengluukoositasapainoon.

#### **Farmakokinetiikka:**

##### *Imeytyminen:*

Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 6-8 tunnin kuluttua annostuksesta. Kun valmistetta annetaan kahdesti vuorokaudessa, vakaan tason pitoisuus seerumissa saavutetaan 2-3 antokerran jälkeen. Levemir-insuliinia käytettäessä imeytyminen vaihtelee potilaskohtaisesti vähemmän kuin käytettäessä muita perusinsuliinivalmisteita. Ihon alle pistoksena annetun detemirinsuliinin absoluuttinen hyötöosuus on noin 60 %.

##### *Jakautuminen:*

Detemirinsuliinin näennäinen jakautumistilavuus (noin 0,1 l/kg) osoittaa, että suuri osa detemirinsuliinista on verenkierrossa.

Proteiineihin sitoutumisesta tehtyjen *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että detemirinsuliinin ja rasvahappojen tai muiden proteiineihin sitoutuvien lääkevalmisteiden välillä ei esiinny kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta.

**Metabolia:** Detemirinsuliini hajoaa samalla tavoin kuin ihmisinsuliini. Kaikki muodostuvat metaboliitit ovat inaktiivisia.

**Eliminaatio:** Terminaalinen puoliintumisaika ihon alle annetun pistoksen jälkeen määräytyy sen mukaan, miten nopeasti insuliini imeytyy ihonalaiskerroksista. Terminaalinen puoliintumisaika on 5-7 tuntia annoksesta riippuen.

**Lineaarisuus:** Pitoisuusarvot seerumissa (huippupitoisuus, imeytymisen määrä) ovat suhteessa ihon alle annettuun annokseen terapeuttisella annosalueella.

##### *Erytisyryhmät:*

**Lapset:** Detemirinsuliinin farmakokineettisiä ominaisuuksia tutkittiin lapsilla (ikä 6-12 vuotta) ja nuorilla (ikä 13-17 vuotta) ja tuloksia verrattiin tyyppin 1 diabetesta sairastavien aikuisten tuloksiin. Farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja.

**lääkkäät:** Detemirinsuliinin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa vanhojen ja nuorten henkilöiden välillä.

**Munuaisten ja maksan vajaatoiminta:** Detemirinsuliinin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien henkilöiden ja terveiden

henkilöiden välillä. Koska detemirinsuliinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu laajasti näillä potilasryhmillä, plasman glukoosipitoisuutta on seurattava huolellisesti näissä potilasryhmissä.

**Sukupuoli:** Detemirinsuliinin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole kliinisesti merkittäviä eroja sukupuolten välillä.

#### **Prekliiniset tiedot turvallisuudesta:**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Reseptori-affiniteettitulokset ja *in vitro*-mitogeenisuustestit eivät viitanneet näyttöön lisääntyneestä mitogeenisestä vaikutuksesta ihmisinsuliiniin verrattuna.

#### **FARMASEUTTISET TIEDOT**

##### **Apuaineet:**

Glyseroli, fenoli, metakresoli, sinkkiasetaatti, dinatriumfosfaatti-dihydraatti, natriumkloridi, suolahappo (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön), injektionesteisiin käytettävä vesi.

##### **Yhteensopimattomuudet:**

Levemir-insuliiniin lisätyt aineet voivat aiheuttaa detemirinsuliinin hajoamista, esim. jos lääkevalmiste sisältää tioleja tai sulfiitteja. Levemir-insuliinia ei saa lisätä infuusionesteisiin. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

##### **Kesto aika:**

30 kuukautta.

Käyttöönoton jälkeen: Korkeintaan 6 viikkoa alle 30°C.

##### **Säilytys:**

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C), ei kuitenkaan lähellä pakastelokeroa tai takaseinän kylmälevyä. Ei saa jäätyä.

Suojaa Levemir FlexPen valolta pitämällä kynän suojus paikoillaan kun et käytä kynää. Pidä Levemir Penfill -säiliö ulkopakkauksessa valolta suojaamiseksi. Ensimmäisen avaamisen jälkeen tai mukana kuljetettavat varakynät ja varasäiliöt: Älä säilytä jääkaapissa. Säilytä alle 30°C. Levemir on suojattava liialliselta kuumuudelta ja valolta.

##### **Pakkaukset ja valmisteen kuvaus:**

**Levemir FlexPen -esitäytetty kynä:** 3 ml liuosta esitäytetyssä, kertakäyttöisessä moniannoskynässä (valmistettu polypropeenista) säiliössä (tyypin 1 lasia), joka sisältää bromobutyylisiä valmistetun kumimännän ja bromobutyylisiä/polyisopreenista valmistetun kumisulkimen.

**Levemir Penfill -säiliö:** Kotelossa 3 ml injektionestettä sisältävä säiliö (tyypin 1 lasia), joka sisältää bromobutyylisiä valmistetun kumimännän ja bromobutyylisiä/polyisopreenista valmistetun kumisulkimen.

##### **Pakkaukset:**

**FlexPen:** 5 esitäytettyä kynää.

**Penfill:** 5 säiliötä.

**Valmisteen kuvaus:** Kirkas, väritön, neutraali liuos.

##### **Käyttö- ja käsittelyohjeet:**

Levemir Penfill ja Levemir FlexPen on tarkoitettu vain henkilökohtaiseen käyttöön. Säiliötä ei saa täyttää uudelleen.

Levemir-insuliinia ei saa käyttää, jos se ei ole kirkasta ja väritöntä. Jäätynyttä Levemir-insuliinia ei saa käyttää.

Potilasta on kehoitettava hävittämään neula jokaisen pistoksen jälkeen.

##### **Korvattavuus:**

*Ylempi erityiskorvausryhmä (100 %).* Diabetes (103).

##### **ATC-koodi:** A10AE05

**Pakkaukset ja hinnat (vmh + alv):** Levemir® Penfill® \* 100 U/ml injekt. 5 x 3 ml 78,45 €.

Levemir® FlexPen® 100 U/ml injekt. 5 x 3 ml 78,45 €.