

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levemir Penfill 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een patroon.
Levemir FlexPen 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.
Levemir InnoLet 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.
Levemir FlexTouch 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Levemir Penfill

1 ml van de oplossing bevat 100 eenheden insuline detemir* (equivalent aan 14,2 mg). 1 patroon bevat 3 ml equivalent aan 300 eenheden.

Levemir FlexPen/Levemir InnoLet/Levemir FlexTouch

1 ml van de oplossing bevat 100 eenheden insuline detemir* (equivalent aan 14,2 mg). 1 voorgevulde pen bevat 3 ml equivalent aan 300 eenheden.

*Insuline detemir wordt geproduceerd in *Saccharomyces cerevisiae* met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is helder, kleurloos en waterig.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Levemir is geïndiceerd voor de behandeling van diabetes mellitus bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 1 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De sterkte van insuline-analogen, waaronder insuline detemir, wordt uitgedrukt in eenheden, terwijl de sterkte van humane insuline wordt uitgedrukt in internationale eenheden. 1 eenheid insuline detemir komt overeen met 1 internationale eenheid humane insuline.

Levemir kan toegepast worden als basale insuline of in combinatie met bolusinsuline. Het kan ook gebruikt worden in combinatie met orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen en/of GLP-1-receptoragonisten.

Als Levemir wordt gebruikt in combinatie met orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen of als Levemir wordt toegevoegd aan GLP-1-receptoragonisten, wordt het aanbevolen Levemir eenmaal daags te gebruiken, te beginnen met een dosis van 0,1–0,2 eenheden/kg of 10 eenheden **bij volwassen patiënten**. De dosis Levemir moet getitreerd worden op basis van de individuele behoeften van de patiënt.

Als een GLP-1-receptoragonist wordt toegevoegd aan Levemir wordt aanbevolen om de dosis Levemir met 20% te verlagen om het risico op hypoglykemie te minimaliseren. Vervolgens moet de dosis individueel worden aangepast.

Voor individuele dosisaanpassing worden de volgende twee titratieschema's aanbevolen **voor volwassenen**:

Titratieschema voor volwassenen met diabetes type 2:

Gemiddelde zelfgemeten plasmaglucosewaarden voor het ontbijt	Aanpassing van de dosis Levemir
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8 eenheden
9,1–10,0 mmol/l (163–180 mg/dl)	+ 6 eenheden
8,1–9,0 mmol/l (145–162 mg/dl)	+ 4 eenheden
7,1–8,0 mmol/l (127–144 mg/dl)	+ 2 eenheden
6,1–7,0 mmol/l (109–126 mg/dl)	+ 2 eenheden
4,1–6,0 mmol/l (73–108 mg/dl)	Geen verandering in dosis (doel)
Bij eenmalige SMPG*-meting	
3,1–4,0 mmol/l (56–72 mg/dl)	- 2 eenheden
< 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl)	- 4 eenheden

*Zelfgemeten plasmaglucosewaarden (Self-Monitored Plasma Glucose)

Eenvoudig zelftitratieschema voor volwassenen met diabetes type 2:

Gemiddelde zelfgemeten plasmaglucosewaarden voor het ontbijt	Aanpassing van de dosis Levemir
> 6,1 mmol/l (> 110 mg/dl)	+ 3 eenheden
4,4–6,1 mmol/l (80–110 mg/dl)	Geen verandering in dosis (doel)
< 4,4 mmol/l (< 80 mg/dl)	- 3 eenheden

Wanneer Levemir deel uitmaakt van een basaal-bolusinsulineregime moet Levemir afhankelijk van de behoeften van de patiënt een- of tweemaal daags worden toegediend. De dosis Levemir moet individueel aangepast worden.

Aanpassing van de dosis kan noodzakelijk zijn wanneer patiënten hun lichamelijke activiteit vergroten, hun gebruikelijke dieet wijzigen of bij bijkomende ziekte.

Patiënten moet aangeraden worden om alert te zijn op verschijnselen van hypoglykemie wanneer de dosis aangepast wordt om de bloedglucosecontrole te verbeteren.

Speciale doelgroepen

Ouderen (≥ 65 jaar)

Levemir kan bij ouderen gebruikt worden. Bij oudere patiënten moet de bloedglucosespiegel vaker gecontroleerd worden en de dosis Levemir individueel aangepast worden.

Nier- en leveraandoeningen

De insulinebehoefte van de patiënt kan afnemen door nier- of leveraandoeningen.

Bij patiënten met nier- of leveraandoeningen moet de bloedglucosespiegel vaker gecontroleerd worden en de dosis Levemir individueel aangepast worden.

Pediatische patiënten

Levemir kan gebruikt worden bij adolescenten en kinderen vanaf 1 jaar (zie rubriek 5.1). Wanneer de basale insuline naar Levemir gewijzigd wordt, moet men op individuele basis een dosisverlaging van de basale insuline en bolusinsuline overwegen, om het risico op hypoglykemie te minimaliseren (zie rubriek 4.4).

Bij kinderen en adolescenten moet de bloedglucosespiegel vaker gecontroleerd worden en de dosis Levemir individueel aangepast worden.

De veiligheid en werkzaamheid van Levemir bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Overschakelen van andere geneesmiddelen met insuline

Wanneer wordt overgeschakeld van een behandeling met andere middellang- of langwerkende insulines, kan het noodzakelijk zijn de dosis en het tijdstip van toediening aan te passen (zie rubriek 4.4).

Een nauwgezette controle van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen tijdens de overschakeling en gedurende de eerste weken daarna (zie rubriek 4.4).

De behandeling met aanvullende bloedglucoseverlagende middelen moet eventueel worden aangepast (dosis en/of tijdstip van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen of bijkomende kort- of snelwerkende insulines).

Wijze van toediening

Levemir is een langwerkend insuline-analoog dat wordt gebruikt als basale insuline. Levemir is uitsluitend bestemd voor subcutane toediening. Levemir mag niet intraveneus worden toegediend, omdat het kan leiden tot ernstige hypoglykemieën. Intramusculaire toediening moet eveneens vermeden worden. Levemir mag niet in insuline-infusiepompen worden gebruikt.

Levemir wordt subcutaan toegediend door middel van een injectie in de buikwand, de dij, de bovenarm, het deltoïdeus gebied of het gluteale gebied. De injectieplaatsen dienen steeds te worden afgewisseld binnen een zelfde gebied, om het risico op lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken (zie rubriek 4.4 en 4.8). De werkingsduur zal variëren afhankelijk van de dosis, de plaats van injectie, de doorbloeding, de temperatuur en de mate van lichamelijke activiteit. De injectie kan toegediend worden op elk moment van de dag, maar moet elke dag op hetzelfde tijdstip plaatsvinden. Voor patiënten die tweemaal daags een injectie nodig hebben om de bloedglucosecontrole te optimaliseren, kan de avonddosis 's avonds worden toegediend of voor het slapen gaan.

Zie voor gedetailleerde gebruiksaanwijzingen de bijsluiter.

Levemir Penfill

Toediening met een toedieningssysteem voor insuline

Levemir Penfill is ontworpen voor gebruik met Novo Nordisk insulinetoedieningssystemen en NovoFine of NovoTwist naalden. Levemir Penfill is alleen geschikt voor subcutane injecties uit een herbruikbare pen. Als toediening met een injectiespuit noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt.

Levemir FlexPen

Toediening met FlexPen

Levemir FlexPen is een voorgevulde pen (met kleurcode) ontworpen voor gebruik met NovoFine of NovoTwist naalden voor eenmalig gebruik met een lengte van maximaal 8 mm. FlexPen geeft 1-60 eenheden vrij in stappen van 1 eenheid. Levemir FlexPen is alleen geschikt voor subcutane injecties. Als toediening met een injectiespuit noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt.

Levemir InnoLet

Toediening met InnoLet

Levemir InnoLet is een voorgevulde pen ontworpen voor gebruik met NovoFine of NovoTwist naalden voor eenmalig gebruik met een lengte van maximaal 8 mm. FlexPen geeft 1-50 eenheden vrij in stappen van 1 eenheid. Levemir InnoLet is alleen geschikt voor subcutane injecties. Als toediening met een injectiespuit noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt.

Levemir FlexTouch

Toediening met FlexTouch

Levemir FlexTouch is een voorgevulde pen (met kleurcode) ontworpen voor gebruik met NovoFine of NovoTwist naalden voor eenmalig gebruik met een lengte van maximaal 8 mm. FlexPen geeft 1-80 eenheden vrij in stappen van 1 eenheid. Levemir FlexTouch is alleen geschikt voor subcutane injecties. Als toediening met een injectiespuit noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De patiënt moet een arts raadplegen als hij van plan is te gaan reizen tussen verschillende tijdzones, omdat dit kan betekenen dat de insuline-injectie en de maaltijden op andere tijdstippen moeten plaatsvinden.

Hyperglykemie

Een inadequate dosering of het onderbreken van de behandeling kan, voornamelijk bij diabetes type 1, leiden tot hyperglykemie en diabetische ketoacidose. Gewoonlijk ontwikkelen de eerste symptomen van hyperglykemie zich geleidelijk over een periode van uren tot dagen. Deze symptomen kunnen zijn: dorst, frequentere mictie, misselijkheid, braken, sufheid, een rode droge huid, een droge mond en gebrek aan eetlust; ook kan de adem naar aceton ruiken. Onbehandelde hyperglykemie kan bij diabetes type 1 leiden tot diabetische ketoacidose, die de dood tot gevolg kan hebben.

Hypoglykemie

Het overslaan van een maaltijd of onverwachte, zware fysieke inspanning kan leiden tot hypoglykemie.

Bij kinderen moet men ervoor zorgen dat de insulinedoses (vooral bij basaal-bolus regimes) met de voedselinname en lichaamsbeweging overeenkomen om het risico op hypoglykemie te minimaliseren.

Indien de insulinedosis te hoog is ten opzichte van de insulinebehoefte, kan er hypoglykemie optreden. Bij hypoglykemie of als hypoglykemie vermoed wordt, mag Levemir niet geïnjecteerd worden. Nadat de bloedglucosespiegel gestabiliseerd is, moet een dosisaanpassing overwogen worden (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Patiënten, bij wie de bloedglucoseregulatie sterk verbeterd is door bijvoorbeeld een intensieve insulinetherapie, kunnen de gebruikelijke waarschuwingssymptomen van een hypoglykemie anders waarnemen. Zij dienen hierover geïnformeerd te worden. De gebruikelijke waarschuwingssymptomen kunnen bij patiënten die al lange tijd diabetes hebben verdwijnen.

Bijkomende ziekten, vooral infecties en ziekten die gepaard gaan met koorts, verhogen in het algemeen de insulinebehoefte van de patiënt. Bijkomende aandoeningen van de nier of de lever of aandoeningen die de werking van de bijnier, de hypofyse of de schildklier beïnvloeden, kunnen wijzigingen in de insulinedosis noodzakelijk maken.

Wanneer patiënten worden overgeschakeld tussen verschillende typen insuline kunnen de vroege waarschuwingssymptomen van hypoglykemie veranderen of minder uitgesproken worden dan het geval was bij hun vorige insuline.

Overschakelen van andere geneesmiddelen met insuline

Het overschakelen van een patiënt op een ander type of merk insuline moet geschieden onder strikt medisch toezicht. Veranderingen in sterkte, merk (fabrikant), type, oorsprong (dierlijke insuline, humane insuline of insuline-analoog) en/of productiemethode (recombinant-DNA versus insuline van dierlijke oorsprong) kunnen een wijziging van de dosis noodzakelijk maken. Patiënten die van een ander insulinetype zijn overgeschakeld op Levemir, hebben soms een andere dosis nodig dan bij hun gebruikelijke insulines. Als een aanpassing nodig is, kan dit plaatsvinden bij de eerste dosis of gedurende de eerste weken of maanden.

Reacties op de injectieplaats

Zoals bij elke insulinetherapie, kunnen reacties op de injectieplaats optreden zoals pijn, roodheid, netelroos, ontsteking, blauwe plekken, zwelling en jeuk. Het continue afwisselen van de injectieplaats binnen eenzelfde gebied kan helpen deze reacties te verminderen of te voorkomen. Deze reacties verdwijnen gewoonlijk binnen enkele dagen tot enkele weken. In zeldzame gevallen kunnen reacties op de injectieplaats de stopzetting van Levemir noodzakelijk maken.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de injectieplaats telkens af te wisselen om het risico op het ontstaan van lipodystrofie en cutane amyloidose te beperken. Er bestaat een potentieel risico op vertraagde insuline-absorptie en verslechterde glykemische regulatie na insuline-injecties op plaatsen waar deze reacties optreden. Er is gemeld dat een plotselinge verandering van injectieplaats naar een niet-aangedaan gebied resulteerde in hypoglykemie. Controle van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen na de verandering van injectieplaats van een aangedaan naar een niet-aangedaan gebied, en dosisaanpassing van antidiabetica kan worden overwogen.

Hypoalbuminemie

Er is een beperkt aantal gegevens over patiënten met ernstige hypoalbuminemie. Het wordt aanbevolen om deze patiënten nauwgezet te controleren.

Gebruik van Levemir in combinatie met pioglitazon

Er zijn gevallen van hartfalen gemeld wanneer pioglitazon werd gebruikt in combinatie met insuline, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van hartfalen. Hiermee moet rekening gehouden worden als een behandeling met de combinatie van pioglitazon en Levemir

wordt overwogen. Als de combinatie wordt gebruikt, dienen patiënten opgevolgd te worden voor klachten en verschijnselen zoals hartfalen, gewichtstoename en oedeem. De behandeling met pioglitazon moet gestaakt worden als verslechtering van cardiovasculaire symptomen optreedt.

Vermijden van onbedoelde verwisselingen en medicatiefouten

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om altijd voor elke injectie het etiket van de insuline te controleren om onbedoelde verwisselingen tussen Levemir en andere insulineproducten te vermijden.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat ze een interactie hebben met het glucosemetabolisme.

De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte van de patiënt verlagen:

Orale bloedglucoseverlagende middelen, GLP-1-receptoragonisten, monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), bètablokkers, angiotensine-converterend enzymremmers (ACE-remmers), salicylaten, anabole steroïden en sulfonamiden.

De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte van de patiënt verhogen:

Orale anticonceptiva, thiaziden, glucocorticoiden, schildklierhormonen, sympathicomimetica, groeihormoon en danazol.

Bètablokkers kunnen de symptomen van hypoglykemie maskeren.

Octreotide/lanreotide kunnen de insulinebehoefte ofwel verhogen of verlagen.

Alcohol kan het hypoglykemisch effect van insuline versterken of verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van Levemir bij zwangere vrouwen met diabetes is onderzocht in een klinische studie en in een prospectieve niet-interventionele veiligheidsstudie na toelating (zie rubriek 5.1). Meer dan 4.500 zwangerschapsuitkomsten bij zwangere vrouwen die Levemir gebruiken, duiden in postmarketinggegevens niet op enig verhoogd risico op misvorming of foetale/neonatale toxiciteit. Behandeling met Levemir kan overwogen worden tijdens de zwangerschap indien klinisch nodig.

In het algemeen wordt een intensievere controle van de bloedglucose, alsook een intensievere opvolging van zwangere vrouwen met diabetes aanbevolen tijdens de zwangerschap en wanneer een zwangerschap overwogen wordt. De insulinebehoefte daalt gewoonlijk tijdens het eerste trimester, en stijgt vervolgens tijdens het tweede en derde trimester. Na de bevalling zal de insulinebehoefte normaliter snel terugkeren naar de waarden van voor de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of insuline detemir in moedermelk wordt uitgescheiden. Er worden geen metabolische effecten van insuline detemir verwacht in de pasgeborene/kind die borstvoeding krijgt, daar insuline detemir, een peptide, wordt afgebroken tot aminozuren in het humane gastro-intestinale stelsel.

Vrouwen die borstvoeding geven, vereisen mogelijk aanpassingen in insulinedosis en dieet.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek wijst niet op schadelijke effecten op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het concentratie- en reactievermogen van patiënten kan verminderd zijn bij hypoglykemie. Dit kan gevaar opleveren in die omstandigheden waar dit vermogen van groot belang is (bijvoorbeeld autorijden of het bedienen van machines).

Patiënten moet geadviseerd worden om maatregelen te nemen om hypoglykemie te vermijden bij het besturen van voertuigen. Dit is met name belangrijk voor patiënten met verminderde of afwezige herkenning van symptomen van hypoglykemie of voor patiënten die frequente episoden van hypoglykemie hebben. Onder dergelijke omstandigheden moet de raadzaamheid van het besturen van voertuigen worden overwogen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen, die waargenomen zijn bij patiënten die met Levemir worden behandeld, zijn hoofdzakelijk het gevolg van het farmacologisch effect van insuline. Het totale percentage behandelde patiënten dat bijwerkingen zal ervaren, wordt geschat op 12%.

De vaakst gemelde bijwerking tijdens de behandeling is hypoglykemie, zie rubriek 4.8 Beschrijving van bepaalde bijwerkingen. Uit klinisch onderzoek is bekend dat ernstige hypoglykemie, die wordt gedefinieerd als een situatie waarin de tussenkomst van een derde noodzakelijk is, zich voordoet bij ongeveer 6% van de patiënten die met Levemir worden behandeld.

Reacties op de injectieplaats worden vaker gezien tijdens de behandeling met Levemir dan met humane insulineproducten. Deze reacties bestaan uit pijn, roodheid, netelroos, ontsteking, blauwe plekken, zwelling en jeuk op de injectieplaats. De meeste reacties op de injectieplaats zijn niet ernstig en van voorbijgaande aard, d.w.z. ze verdwijnen gewoonlijk tijdens de voortgezette behandeling binnen enkele dagen tot enkele weken.

Bij het begin van de insulinebehandeling kunnen refractie-anomalieën en oedeem voorkomen; deze reacties zijn meestal van voorbijgaande aard. Een snelle verbetering van de bloedglucoseregulatie kan gepaard gaan met acute pijnlijke neuropathie, die meestal reversibel is. Intensivering van de insulinebehandeling met een abrupte verbetering in de glykemische regulatie kan gepaard gaan met tijdelijke verergering van diabetische retinopathie. Een langdurige verbeterde glykemische regulatie vermindert echter het risico op progressie van diabetische retinopathie.

Tabel met een lijst van de bijwerkingen

De hierna vermelde bijwerkingen zijn gebaseerd op gegevens van klinische studies en geclassificeerd volgens MedDRA frequentie en systeem/orgaanklasse. Frequentiecategorieën zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende regel: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen	soms – allergische reacties, potentieel allergische reacties, netelroos, huiduitslag en bultjes*
	zeer zelden – anafylactische reacties*
Stofwisselings- en voedingsstoornissen	zeer vaak – hypoglykemie*
Zenuwstelselaandoeningen	zelden – perifere neuropathie (pijnlijke neuropathie)
Oogaandoeningen	soms – refractieaandoeningen
	soms – diabetische retinopathie
Huid- en onderhuidaandoeningen	soms – lipodystrofie*

	niet bekend – cutane amyloïdose*†
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak – reacties op de injectieplaats
	soms – oedeem

* zie rubriek 4.8 Beschrijving van bepaalde bijwerkingen.

† ADR (*Adverse Drug Reaction*) afkomstig van postmarketing bronnen.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Allergische reacties, mogelijk allergische reacties, netelroos, huiduitslag, bultjes

Allergische reacties, mogelijk allergische reacties, netelroos, huiduitslag en bultjes komen soms voor wanneer Levemir gebruikt wordt in een basaal-bolusregime. Maar, wanneer gebruikt in combinatie met orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, is uit 3 klinische studies gebleken dat deze bijwerkingen vaak voorkomen (er werden 2,2 % allergische reacties en mogelijk allergische reacties waargenomen).

Anafylactische reacties

Gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties (gegeneraliseerde huiduitslag, jeuk, transpireren, gastro-intestinale klachten, angioneurotisch oedeem, ademhalingsproblemen, hartkloppingen en een verlaging van de bloeddruk) komen zeer zelden voor maar kunnen levensbedreigend zijn.

Hypoglykemie

De meest frequent gemelde bijwerking is hypoglykemie. Hypoglykemie kan optreden wanneer de insulinedosis te hoog is ten opzichte van de insulinebehoefte. Ernstige hypoglykemie kan leiden tot bewustzijnsverlies en/of convulsies en kan een tijdelijke of permanente hersenfunctiestoornis of zelfs overlijden tot gevolg hebben. De symptomen van hypoglykemie treden meestal plotseling op. Deze symptomen kunnen zijn: koud zweet, een koude en bleke huid, vermoeidheid, zenuwachtigheid of beven, angstgevoelens, ongewone vermoeidheid of zwakte, verwardheid, concentratiestoornissen, sufheid, overmatig hongergevoel, visusstoornissen, hoofdpijn, misselijkheid en hartkloppingen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Lipodystrofie (waaronder lipohypertrofie, lipoatrofie) en cutane amyloïdose kunnen optreden op de injectieplaats en kunnen de plaatselijke insuline-absorptie vertragen. Het continue afwisselen van de injectieplaats binnen eenzelfde gebied kan helpen deze reacties te verminderen of te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Op basis van post-marketinggegevens en klinische studies werd geen verschil in frequentie, type en ernst van bijwerkingen waargenomen bij pediatrie patiënten in vergelijking met de uitgebreidere ervaring in de algemene diabetespopulatie.

Andere speciale doelgroepen

Op basis van post-marketinggegevens en klinische studies werd geen verschil in frequentie, type en ernst van bijwerkingen waargenomen bij oudere patiënten en patiënten met nier- of leveraandoeningen in vergelijking met de uitgebreidere ervaring in de algemene populatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Voor insuline bestaat er geen specifieke definiëring van overdosering. Er kan echter hypoglykemie ontstaan, die zich in een aantal achtereenvolgende stadia kan ontwikkelen als te hoge doses worden toegediend in verhouding tot de behoefte van de patiënt:

- Episoden van milde hypoglykemie kunnen worden behandeld door orale toediening van glucose of suikerhoudende producten. Het wordt daarom aanbevolen dat patiënten met diabetes altijd suikerhoudende producten bij zich hebben.
- Episoden van ernstige hypoglykemie, waarbij de patiënt het bewustzijn verliest, kunnen worden behandeld met glucagon (0,5 tot 1 mg), dat intramusculair of subcutaan wordt toegediend door iemand die daarin is geoefend, of door het intraveneus toedienen van glucose door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Glucose moet intraveneus worden toegediend wanneer de patiënt niet binnen 10 tot 15 minuten reageert op glucagon. Om een recidief te voorkomen, wordt aanbevolen de patiënt oraal koolhydraten toe te dienen wanneer deze weer bij bewustzijn is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diabetesmiddelen. Insulines en analogen voor injectie, langwerkend: ATC-code: A10AE05.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Levemir is een oplosbaar, langwerkend insuline-analoog met een verlengde werkingsduur dat als basale insuline wordt gebruikt.

Het bloedglucoseverlagende effect van Levemir is het gevolg van een verbeterde opname van glucose na binding van insuline op de receptoren van spier- en vetcellen en de gelijktijdige remming van de glucoseafgifte vanuit de lever.

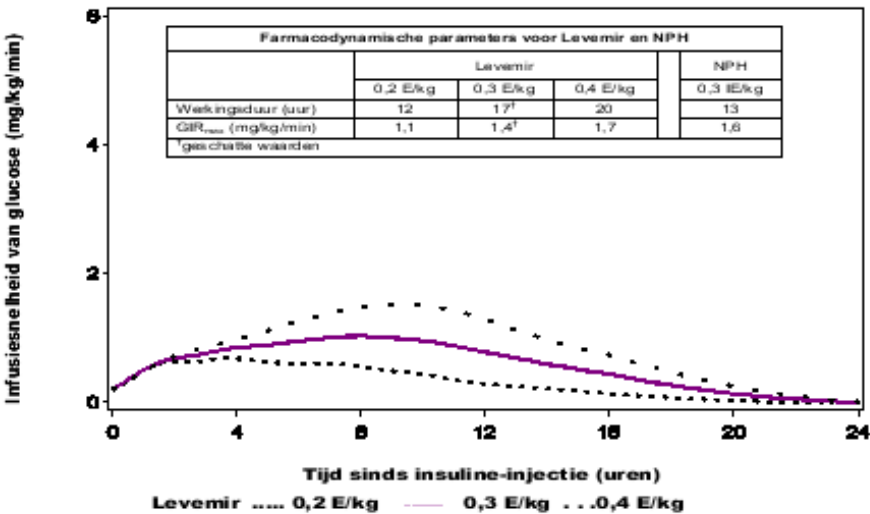
Het werkingsprofiel van Levemir is statistisch significant minder variabel en dus meer voorspelbaar dan dat van NPH (Neutral Protamine Hagedorn) -insuline, zoals is af te leiden uit de intra-individuele variatiecoëfficiënten (VC) voor het totale en maximale farmacodynamische effect in Tabel 1.

Tabel 1. Intra-individuele variabiliteit van het werkingsprofiel van Levemir en NPH-insuline

Farmacodynamisch eindpunt	Levemir VC (%)	NPH- insuline VC (%)
AUC _{GIR, 0-24 u} *	27	68
GIR _{max} **	23	46

*Gebied onder de curve ** Glucose-infusiesnelheid p-waarde <0,001 voor alle vergelijkingen met Levemir

De verlengde werking van Levemir wordt bewerkstelligd door de sterke zelfassociatie van insuline detemir-moleculen op de injectieplaats en door de binding aan albumine via de vetzuurzijketen. Insuline detemir wordt langzamer naar de perifere doelweefsels gedistribueerd in vergelijking met NPH-insuline. Deze combinatie van mechanismen voor verlengde afgifte bij insuline detemir levert in vergelijking met NPH-insuline reproduceerbaardere opname- en werkingsprofielen op.



Afbeelding 1. Werkingsprofielen van Levemir bij patiënten met diabetes type 1

De werking houdt, afhankelijk van de dosering, tot 24 uur aan, waardoor Levemir een- of tweemaal daags kan worden toegediend. Bij toediening tweemaal daags zal een steady state na toediening van 2–3 doses worden bereikt. Bij een dosis van 0,2–0,4 eenheden/kg (E/kg), wordt meer dan 50% van het maximale effect van Levemir na 3-4 uur bereikt en dit houdt aan tot ongeveer 14 uur na toediening van de dosis.

De farmacodynamische respons (maximaal effect, werkingsduur, totaal effect) na subcutane toediening is gerelateerd aan de dosering.

In klinische langetermijnstudies werd aangetoond dat met Levemir de dag-tot-dagvariabiliteit van de nuchtere plasmaglucosewaarde lager is in vergelijking met NPH-insuline.

Studies bij patiënten met diabetes type 2 die met basale insuline in combinatie met orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen behandeld werden, toonden aan dat Levemir vergelijkbare glykemische regulatie (HbA_{1c}) biedt als NPH-insuline en insuline glargine en gepaard gaat met minder gewichtstoename, zie tabel 2 hieronder. In de studie versus insuline glargine was het mogelijk Levemir een- of tweemaal daags toe te dienen, terwijl insuline glargine eenmaal daags toegediend diende te worden. 55% van de patiënten die met Levemir behandeld werden heeft de 52 weken behandeling volbracht met toediening tweemaal daags.

Tabel 2. Verandering van het lichaamsgewicht na de insulinebehandeling

Duur van de studie	Levemir eenmaal daags	Levemir tweemaal daags	NPH-insuline	Insuline glargine
20 weken	+ 0,7 kg		+ 1,6 kg	
26 weken		+ 1,2 kg	+ 2,8 kg	
52 weken	+ 2,3 kg	+ 3,7 kg		+ 4,0 kg

In studies die onderzoek doen naar het gebruik van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, geeft de combinatiebehandeling met Levemir een 61-65% lager risico op milde nachtelijke hypoglykemieën vergeleken met NPH-insuline.

Bij patiënten met diabetes type 2 die met orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen de streefwaarde niet bereikten, werd een open-label gerandomiseerde klinische studie uitgevoerd. Het onderzoek startte met een 12 weken durende run-in periode met liraglutide+metformine, waarbij 61% van de patiënten een HbA_{1c} <7% bereikte. De resterende 39% van de patiënten die de streefwaarde niet bereikten, werden gerandomiseerd om gedurende 52 weken hetzij Levemir eenmaal daags toegevoegd aan liraglutide+metformine te krijgen of om de combinatie liraglutide+metformine voort te zetten. Toevoeging van Levemir gaf een verdere verlaging van HbA_{1c} van 7,6% tot 7,1% na 52 weken. Er deden zich geen ernstige hypoglykemische episoden voor. Een ernstige hypoglykemische episode wordt gedefinieerd als een episode waarbij de patiënt niet in staat was zichzelf te behandelen en waarbij glucagon of glucose i.v. noodzakelijk was. Zie tabel 3.

Tabel 3. Klinische studiedata – Levemir in combinatie met liraglutide+metformine

	Studieweek	Gerandomiseerd Levemir+ liraglutide+ metformine n=160	Gerandomiseerd liraglutide+metformine n=149	P-waarde
Gemiddelde verandering van HbA_{1c} ten opzichte van de uitgangswaarde (%)	0–26 weken	-0,51	0,02	<0,0001
	0–52 weken	-0,50	0,01	<0,0001
Percentage patiënten dat de streefwaarde HbA_{1c} <7% bereikte (%)	0–26 weken	43,1	16,8	<0,0001
	0–52 weken	51,9	21,5	<0,0001
Verschil in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde (kg)	0–26 weken	-0,16	-0,95	0,0283
	0–52 weken	-0,05	-1,02	0,0416
Milde hypoglykemische episoden (per patiëntjaar)	0–26 weken	0,286	0,029	0,0037
	0–52 weken	0,228	0,034	0,0011

Een 26 weken durende dubbelblinde, gerandomiseerde klinische studie werd uitgevoerd om de effectiviteit en veiligheid van toevoeging van liraglutide (1,8 mg) versus placebo te onderzoeken in patiënten met diabetes type 2 die onvoldoende gereguleerd waren met basale insuline, met of zonder metformine. De insulinedosis werd met 20% verlaagd bij patiënten met een HbA_{1c} -uitgangswaarde $\leq 8,0\%$ om het risico op hypoglykemie te minimaliseren. Vervolgens mochten patiënten hun insulinedosis verhogen tot maximaal de pre-randomisatiedosis. Levemir was de basale insuline bij 33% (n = 147) van de patiënten (97,3% gebruikte metformine). Bij deze patiënten resulteerde de toevoeging van liraglutide in een grotere daling van het HbA_{1c} vergeleken met de toevoeging van placebo (tot 6,93% versus tot 8,24%), een grotere daling van het nuchtere plasma glucose (tot 7,20 mmol/l versus tot 8,13 mmol/l) en een grotere daling van het lichaamsgewicht (-3,47 kg versus -0,43 kg). De uitgangswaarden voor deze parameters waren vergelijkbaar in de twee groepen. Het aantal waargenomen milde hypoglykemieën was vergelijkbaar en er werden bij beide groepen geen ernstige hypoglykemieën waargenomen.

In klinische langetermijnstudies was de nuchtere bloedglucosewaarde bij patiënten met diabetes type 1, die Levemir kregen in basaal-bolustherapie verbeterd in vergelijking met NPH-insuline. Levemir biedt vergelijkbare glykemische regulatie (HbA_{1c}) als NPH-insuline, met een verminderd risico op nachtelijke hypoglykemieën en gaat niet gepaard met gewichtstoename.

In klinische onderzoeken met basaal-bolustherapie was de incidentie van hypoglykemie vergelijkbaar tussen Levemir en NPH-insuline. In vergelijking met NPH-insuline bleek het risico op milde nachtelijke hypoglykemieën (in staat zijn tot zelfbehandeling en bevestigd met een capillaire bloedglucose lager dan 2,8 mmol/l of 3,1 mmol/l indien uitgedrukt als plasmaglucose) bij patiënten met diabetes type 1 significant lager. Bij patiënten met diabetes type 2 werd geen verschil vastgesteld.

Ontwikkeling van antilichamen werd bij het gebruik van Levemir waargenomen. Dit lijkt echter geen invloed op glykemische regulatie te hebben.

Zwangerschap

In een prospectieve niet-interventionele veiligheidsstudie na toelating, werden zwangere vrouwen met diabetes type 1 of type 2 die waren blootgesteld aan Levemir (n=727, 680 levendgeborenen) of andere basale insulines (n=730, 668 levendgeborenen) gemonitord op zwangerschapsuitkomsten.

Er werd geen statistisch significant verschil waargenomen tussen Levemir en andere basale insulines wat betreft de componenten van het eindpunt misvorming (geïnduceerde abortus als gevolg van ernstige aangeboren misvormingen, ernstige aangeboren misvormingen of minder ernstige aangeboren misvormingen). De resultaten van de studie gaven aan dat Levemir niet in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op ongunstige zwangerschapsuitkomsten, in vergelijking met andere basale insulines, bij vrouwen met reeds bestaande diabetes.

Levemir is onderzocht in een open-label gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie waarbij zwangere vrouwen met diabetes type 1 (n=310) werden behandeld met een basaal-bolus regime met Levemir (n=152) of NPH insuline (n=158) als basale insuline, beide in combinatie met NovoRapid.

Levemir was niet-inferieur ten opzichte van NPH insuline, gemeten als HbA_{1c} in zwangerschapsweek (ZS-week) 36, en de verlaging van het gemiddelde HbA_{1c} gedurende de zwangerschap was vergelijkbaar.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van Levemir werd onderzocht gedurende 12 maanden in drie gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische studies bij adolescenten en kinderen (n=1.045 in totaal); in de studies waren in totaal 167 kinderen van 1 tot 5 jaar ingesloten. De studies toonden aan dat de glykemische regulatie (HbA_{1c}) met Levemir vergelijkbaar is met NPH-insuline en insuline degludec indien toegediend als basaal-bolustherapie, met een non-inferioriteitsmarge van 0,4%. In de studie waarin Levemir met insuline degludec werd vergeleken, was het aantal hyperglykemische episodes met ketose significant hoger voor Levemir, respectievelijk 1,09 en 0,68 episodes per patiëntjaar blootstelling. Bij Levemir werd minder gewichtstoename (SD-score, gewicht gecorrigeerd voor geslacht en leeftijd) waargenomen dan bij NPH-insuline.

Om de antilichamenvorming te bepalen na langdurige behandeling met Levemir, werd de studie met kinderen vanaf 2 jaar met nog eens 12 maanden verlengd (totaal 24 maanden studieresultaten). Na een toename van insulineantilichamen gedurende het eerste jaar, namen de insulineantilichamen af gedurende het tweede jaar tot een niveau dat iets hoger is dan het niveau vóór de studie. Resultaten wijzen uit dat antilichamenvorming geen nadelig effect had op de glykemische regulatie en de Levemir dosis.

De werkzaamheid- en veiligheidsgegevens voor adolescente patiënten met diabetes mellitus type 2 werden geëxtrapoleerd uit gegevens voor kinderen, adolescenten en volwassen patiënten met diabetes mellitus type 1 en volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2. De resultaten ondersteunen het gebruik van Levemir bij adolescente patiënten met diabetes mellitus type 2.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De maximale serumconcentratie wordt binnen 6 tot 8 uur na toediening bereikt. Bij een toediening tweemaal daags wordt na toediening van 2–3 doses een steady state in de serumconcentratie bereikt. De intra-individuele variatie van de absorptie is bij Levemir kleiner dan bij andere basale insulinepreparaten.

De absolute biologische beschikbaarheid van insuline detemir is bij subcutane toediening ongeveer 60%.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume van Levemir (ongeveer 0,1 l/kg) geeft aan dat een grote fractie van insuline detemir in het bloed circuleert.

In vitro en *in vivo* eiwitbindingsonderzoeken suggereren dat er geen klinisch relevante interactie bestaat tussen insuline detemir en vetzuren of andere eiwitgebonden geneesmiddelen.

Biotransformatie

De afbraak van insuline detemir is vergelijkbaar met die van humane insuline. Geen van de gevormde metabolieten is actief.

Eliminatie

De uiteindelijke halfwaardetijd na subcutane toediening wordt bepaald door de absorptiesnelheid vanuit het subcutane weefsel. De uiteindelijke halfwaardetijd ligt afhankelijk van de dosering tussen 5 en 7 uur.

Lineaire relatie

De serumconcentraties (maximale concentratie, mate van absorptie) na subcutane toediening van een dosis binnen de therapeutische doseringsgrenzen zijn proportioneel met de dosering.

Er werden geen farmacokinetische of farmacodynamische interacties waargenomen tussen liraglutide en Levemir bij een toediening van een enkele dosis Levemir van 0,5 E/kg met liraglutide 1,8 mg in een steady-state situatie bij patiënten met diabetes type 2.

Speciale doelgroepen

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in farmacokinetische eigenschappen van Levemir tussen oudere en jonge patiënten.

Nier- en leveraandoeningen

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in farmacokinetische eigenschappen van Levemir tussen gezonde patiënten en patiënten met nier- of leveraandoeningen. Omdat de farmacokinetische eigenschappen van Levemir bij deze doelgroepen niet uitgebreid zijn onderzocht, wordt het aanbevolen de bloedglucosespiegel bij deze doelgroepen nauwgezet te controleren.

Geslacht

De farmacokinetische parameters van Levemir vertonen geen klinisch relevante verschillen tussen de geslachten.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van Levemir zijn onderzocht bij jonge kinderen (1–5 jaar), kinderen (6–12 jaar) en adolescenten (13–17 jaar), en vergeleken met die bij volwassenen met diabetes type 1. Er waren geen klinisch relevante verschillen in farmacokinetische eigenschappen tussen jonge kinderen, kinderen, adolescenten en volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Gegevens over de receptoraffiniteit en *in vitro* mitogeniciteitstudies laten geen verhoogd mitogeen potentieel zien in vergelijking met humane insuline.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol
Fenol
Metacresol
Zinkacetaat
Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumchloride
Zoutzuur (voor pH-instelling)
Natriumhydroxide (voor pH-instelling)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Stoffen die aan Levemir worden toegevoegd, kunnen insuline detemir afbreken, bijvoorbeeld als de geneesmiddelen thiolen of sulfieten bevatten. Levemir mag niet worden toegevoegd aan infusievloeistoffen. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Vóór ingebruikname: 30 maanden.

Tijdens gebruik of wanneer meegenomen als reserve: het product mag maximaal 6 weken bewaard worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Vóór ingebruikname: bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Uit de buurt houden van het koelelement. Niet in de vriezer bewaren.

Levemir Penfill

Tijdens gebruik of wanneer meegenomen als reserve: bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast bewaren. Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de patroon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Levemir FlexPen/Levemir FlexTouch

Tijdens gebruik of wanneer meegenomen als reserve: bewaren beneden 30°C. Kan in de koelkast bewaard worden (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Houd de pendop op de pen ter bescherming tegen licht.

Levemir InnoLet

Tijdens gebruik of wanneer meegenomen als reserve: bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast bewaren. Niet in de vriezer bewaren. Houd de pendop op de pen ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Levemir Penfill

3 ml oplossing in een patroon (type 1 glas) met een zuiger (broombutyl) en een rubberen afsluiting (broombutyl/polyisopreen).

Verpakkingsgrootten met 1, 5 of 10 patronen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Levemir FlexPen

3 ml oplossing in een patroon (type 1 glas) met een zuiger (broombutyl) en een rubberen afsluiting (broombutyl/polyisopreen). De patroon bevindt zich in een voorgevulde wegwerppen voor meervoudig gebruik gemaakt van polypropyleen.

Verpakkingsgrootten met 1 (met of zonder naalden), 5 (zonder naalden) of 10 (zonder naalden) voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Levemir InnoLet

3 ml oplossing in een patroon (type 1 glas) met een zuiger (broombutyl) en een rubberen afsluiting (broombutyl/polyisopreen). De patroon bevindt zich in een voorgevulde wegwerppen voor meervoudig gebruik gemaakt van polypropyleen.

Verpakkingsgrootten met 1, 5 of 10 voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Levemir FlexTouch

3 ml oplossing in een patroon (type 1 glas) met een zuiger (broombutyl) en een rubberen afsluiting (broombutyl/polyisopreen). De patroon bevindt zich in een voorgevulde wegwerppen voor meervoudig gebruik gemaakt van polypropyleen.

Verpakkingsgrootten met 1 (met of zonder naalden), 5 (zonder naalden) of een multiverpakking 2 x 5 (zonder naalden) voorgevulde pennen van 3 ml. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik dit geneesmiddel niet als u ziet dat de oplossing niet helder, kleurloos en waterig is.

Levemir dat bevroren is geweest, mag niet meer worden gebruikt.

De patiënt moet worden geadviseerd om na elke injectie de gebruikte naald weg te gooien.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Naalden, patronen en voorgevulde pennen mogen niet met anderen gedeeld worden.

De patroon mag niet opnieuw worden gevuld.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Denemarken

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Levemir Penfill
EU/1/04/278/001
EU/1/04/278/002
EU/1/04/278/003

Levemir FlexPen
EU/1/04/278/004
EU/1/04/278/005
EU/1/04/278/006
EU/1/04/278/010
EU/1/04/278/011

Levemir InnoLet
EU/1/04/278/007
EU/1/04/278/008
EU/1/04/278/009

Levemir FlexTouch
EU/1/04/278/012
EU/1/04/278/013
EU/1/04/278/014
EU/1/04/278/015
EU/1/04/278/016

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 juni 2004
Datum van laatste verlenging: 16 april 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.