

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir Penfill 100 unità/ml soluzione iniettabile in cartuccia.
Levemir FlexPen 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna preriempita.
Levemir InnoLet 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna preriempita.
Levemir FlexTouch 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Levemir Penfill

1 ml della soluzione contiene 100 unità di insulina detemir* (equivalente a 14,2 mg). 1 cartuccia contiene 3 ml equivalenti a 300 unità.

Levemir FlexPen/Levemir InnoLet/Levemir FlexTouch

1 ml della soluzione contiene 100 unità di insulina detemir* (equivalente a 14,2 mg). 1 penna preriempita contiene 3 ml equivalenti a 300 unità.

*L'insulina detemir è prodotta da *Saccharomyces cerevisiae* con la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è limpida, incolore e acquosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Levemir è indicato per il trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini a partire da 1 anno di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La potenza degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina detemir, è espressa in unità, mentre la potenza dell'insulina umana è espressa in unità internazionali. 1 unità di insulina detemir corrisponde a 1 unità internazionale di insulina umana.

Levemir può essere usato da solo come insulina basale o in combinazione con un'insulina in bolo. Può essere usato anche in associazione con medicinali antidiabetici orali e/o agonisti del recettore del GLP-1.

Quando Levemir è usato in combinazione con medicinali antidiabetici orali o in aggiunta agli agonisti del recettore del GLP-1, si raccomanda di usare Levemir una volta al giorno, inizialmente a una dose di 0,1–0,2 unità/kg o di 10 unità in **pazienti adulti**. Il dosaggio di Levemir deve essere determinato sulla base delle necessità individuali dei pazienti.

Quando un agonista del recettore del GLP-1 viene aggiunto a Levemir, si raccomanda di ridurre del 20% la dose di Levemir per minimizzare il rischio di ipoglicemia. Successivamente, la dose può essere aggiustata individualmente.

Per gli aggiustamenti individuali della dose si raccomandano **per gli adulti** le seguenti due linee guida:

Linea guida di aggiustamento della dose per adulti con diabete tipo 2

Media dei valori di glicemia* a digiuno	Aggiustamento della dose di Levemir
>10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+8 unità
9,1–10,0 mmol/l (163–180 mg/dl)	+6 unità
8,1–9,0 mmol/l (145–162 mg/dl)	+4 unità
7,1–8,0 mmol/l (127–144 mg/dl)	+2 unità
6,1–7,0 mmol/l (109–126 mg/dl)	+2 unità
4,1–6,0 mmol/l (73–108 mg/dl)	Nessun aggiustamento della dose (target)
Se una automisurazione della glicemia	
3,1–4,0 mmol/l (56–72 mg/dl)	- 2 unità
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	- 4 unità

*Autocontrollo della glicemia

Linea guida semplificata di auto aggiustamento della dose per adulti con diabete tipo 2

Media dei valori di glicemia* a digiuno	Aggiustamento della dose di Levemir
> 6,1 mmol/l (> 110 mg/dl)	+3 unità
4,4-6,1 mmol/l (80-110 mg/dl)	Nessun aggiustamento della dose (target)
< 4,4 mmol/l (< 80 mg/dl)	-3 unità

*Autocontrollo della glicemia

Quando Levemir viene utilizzato in un regime insulinico basale/bolo, deve essere somministrato una o due volte al giorno in base alle necessità dei pazienti. Il dosaggio di Levemir deve essere aggiustato sulla base delle necessità individuali.

Un aggiustamento posologico può rendersi necessario se i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

Durante un aggiustamento della dose, al fine di migliorare il controllo del livello di glucosio, i pazienti devono essere messi a conoscenza dei segni di ipoglicemia.

Popolazioni particolari

Anziani (≥ 65 anni)

Levemir può essere utilizzato nei pazienti anziani. Nei pazienti anziani, occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio di Levemir su base individuale.

Insufficienza renale ed epatica

L'insufficienza renale o epatica può ridurre il fabbisogno di insulina del paziente.

Nei pazienti con insufficienza renale o epatica occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio di Levemir su base individuale.

Popolazione pediatrica

Levemir può essere utilizzato in adolescenti e bambini dall'età di 1 anno (vedere paragrafo 5.1). Nel passaggio da insulina basale a Levemir, la riduzione della dose dell'insulina basale e dell'insulina in bolo deve essere considerata su base individuale per minimizzare il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Nei bambini e adolescenti occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio di Levemir su base individuale.

La sicurezza e l'efficacia di Levemir in bambini al di sotto di 1 anno di età non è stata stabilita.

Nessun dato è disponibile

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Nel trasferimento da altri medicinali insulinici ad azione intermedia o prolungata può essere necessario l'aggiustamento del dosaggio e dei tempi di somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il periodo di transizione e nelle prime settimane seguenti (vedere paragrafo 4.4).

Eventuali trattamenti antidiabetici concomitanti possono necessitare di un aggiustamento posologico (dosaggio e/o tempi di somministrazione di medicinali antidiabetici orali o di altri medicinali insulinici ad azione breve/rapida).

Metodo di somministrazione

Levemir è un analogo dell'insulina ad azione prolungata usato come insulina basale. Levemir è da somministrare esclusivamente per via sottocutanea. Levemir non deve essere somministrato per via endovenosa, poiché ciò può provocare gravi ipoglicemie. Anche la somministrazione intramuscolare deve essere evitata. Levemir non va usato nei microinfusori.

Levemir è somministrato per via sottocutanea tramite iniezione nella parete addominale, nella coscia, nella parte superiore del braccio, nella regione deltoidea o nel gluteo. Le sedi di iniezione devono essere sempre ruotate all'interno della stessa area per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4. e 4.8). La durata d'azione varierà a seconda della dose, del sito d'iniezione, del flusso sanguigno, della temperatura e del livello di attività fisica. L'iniezione può essere effettuata in qualunque momento della giornata, ma ogni giorno alla stessa ora. Nei casi in cui sono necessarie due dosi giornaliere per ottimizzare il controllo della glicemia, la dose serale può essere somministrata la sera o prima di andare a letto.

Per istruzioni dettagliate per l'uso, fare riferimento al foglio illustrativo.

Levemir Penfill

Somministrazione con un sistema di somministrazione per l'insulina

Levemir Penfill è stato progettato per essere usato con i dispositivi Novo Nordisk per la somministrazione di insulina e gli aghi NovoFine o NovoTwist. Levemir Penfill è adatto solo per iniezioni sottocutanee con una penna riutilizzabile. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, deve essere utilizzato un flaconcino.

Levemir FlexPen

Somministrazione con FlexPen

Levemir FlexPen è una penna preriempita (identificata in base al colore) progettata per essere usata con gli aghi NovoFine o NovoTwist di lunghezza fino ad 8 mm. FlexPen somministra da 1 a 60 unità con incrementi di 1 unità. Levemir FlexPen è adatto solo per iniezioni sottocutanee. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, deve essere utilizzato un flaconcino.

Levemir InnoLet

Somministrazione con InnoLet

Levemir InnoLet è una penna preriempita progettata per essere usata con gli aghi NovoFine o NovoTwist di lunghezza fino ad 8 mm. InnoLet somministra da 1 a 50 unità con incrementi di 1 unità. Levemir InnoLet è adatto solo per iniezioni sottocutanee. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, deve essere utilizzato un flaconcino.

Levemir FlexTouch

Somministrazione con FlexTouch

Levemir FlexTouch è una penna preriempita (identificata in base al colore) progettata per essere usata con gli aghi NovoFine o NovoTwist di lunghezza fino ad 8 mm. FlexTouch somministra da 1 a 80 unità con incrementi di 1 unità. Levemir FlexTouch è adatto solo per iniezioni sottocutanee. Se è

necessaria la somministrazione mediante siringa, deve essere utilizzato un flaconcino.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' necessario consultare il medico prima di effettuare viaggi in paesi con un diverso fuso orario poiché questo può significare che il paziente deve assumere insulina e pasti in orari diversi.

Iperglicemia

Una posologia inadeguata o l'interruzione del trattamento, specialmente nel diabete tipo 1, possono portare a iperglicemia e a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetone. Nei diabetici di tipo 1, le iperglicemie non trattate possono condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Ipoglicemia

La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre a ipoglicemia. Nei bambini, deve essere fatta particolare attenzione alla combinazione di dosi di insulina (in particolare nei regimi basale/bolus) con l'assunzione di cibo e attività fisica per minimizzare il rischio di ipoglicemia.

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico. In caso di ipoglicemia o sospetto di ipoglicemia, Levemir non deve essere iniettato. Dopo la stabilizzazione della glicemia del paziente, deve essere considerato un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della glicemia, ad esempio grazie ad una terapia insulinica intensificata, devono essere informati che possono andare incontro ad una modifica dei comuni sintomi iniziali della ipoglicemia. I comuni sintomi iniziali possono non comparire nei pazienti con diabete di lunga data.

L'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni e stati febbrili, di solito aumenta il fabbisogno insulinico del paziente. Malattie concomitanti del rene, del fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere modifiche del dosaggio di insulina.

Quando i pazienti vengono trasferiti da un differente tipo di insulina i sintomi iniziali della ipoglicemia possono cambiare o essere meno pronunciati rispetto a quelli accusati durante il trattamento precedente.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Le modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo, origine (insulina animale, insulina umana o analogo dell'insulina umana) e/o metodo di produzione (da DNA ricombinante o insulina di origine animale) possono rendere necessario un aggiustamento posologico. I pazienti trasferiti a Levemir da un altro tipo di insulina possono aver bisogno di una modifica del dosaggio rispetto a quello adottato con i medicinali insulinici da loro precedentemente usati. Se è necessario un aggiustamento posologico questo si può effettuare sin dalla prima somministrazione o nel corso delle prime settimane o mesi.

Reazioni nel sito di reazione

Come in ogni terapia insulinica, si possono verificare reazioni intorno al sito di iniezione che comprendono dolore, arrossamenti, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito. La rotazione continua del sito di iniezione entro la stessa area può aiutare a ridurre o prevenire queste reazioni. Le reazioni di solito si risolvono nell'arco di pochi giorni o poche settimane. In rare occasioni, le reazioni al sito di iniezione possono richiedere l'interruzione del trattamento con Levemir.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Ai pazienti deve essere indicato di ruotare continuamente il sito di iniezione per ridurre il rischio di insorgenza di lipodistrofia e amiloidosi cutanea. Esiste un rischio potenziale di ritardato assorbimento di insulina e peggioramento del controllo della glicemia se le iniezioni di insulina vengono praticate nei siti che presentano queste condizioni. È stato segnalato che il cambiamento repentino del sito di iniezione in un'area non interessata determina ipoglicemia. Si consiglia di monitorare il glucosio ematico dopo avere cambiato sito di iniezione da un'area interessata ad un'area non interessata; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

Ipoalbuminemia

Sono disponibili dati limitati riguardanti pazienti con grave ipoalbuminemia. Si raccomanda di sottoporre questi pazienti a un monitoraggio attento.

Associazione di Levemir con pioglitazone

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l'uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e Levemir in associazione. Se il trattamento in associazione è utilizzato, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi un peggioramento dei sintomi.

Misure per evitare scambi accidentali/errori terapeutici

I pazienti devono essere istruiti nel controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare scambi fortuiti tra Levemir e altri medicinali insulinici.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Numerosi medicinali interagiscono con il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno insulinico del paziente:

Medicinali ipoglicemizzanti orali, agonisti del recettore del GLP-1, inibitori delle monoamminossidasi (MAO), agenti beta-bloccanti non selettivi, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati, steroidi anabolizzanti e sulfonammidi.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno insulinico del paziente:

Contraccettivi orali, tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo.

Gli agenti beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

Octreotide e lanreotide possono aumentare o ridurre il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare o ridurre gli effetti ipoglicemici dell'insulina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

L'uso di Levemir in donne in gravidanza con diabete è stato studiato in uno studio clinico e in uno studio di sicurezza prospettico non interventistico post-autorizzativo (vedere paragrafo 5.1). I dati post-marketing in donne in gravidanza che usano Levemir, con oltre 4.500 esiti di gravidanza, non indicano alcun aumento del rischio di malformazioni o di tossicità fetale/neonatale. Il trattamento con Levemir può essere considerato in gravidanza, se clinicamente necessario.

In generale, si raccomanda un controllo intensificato della glicemia ed il monitoraggio delle donne affette da diabete sia durante la pianificazione della gravidanza che durante la gravidanza stessa. Il fabbisogno di insulina solitamente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Dopo il parto, il fabbisogno insulinico torna rapidamente ai valori precedenti la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'insulina detemir venga escreta nel latte umano. Nessun effetto metabolico dell'insulina detemir ingerita è previsto su neonati/bambini allattati al seno poiché l'insulina detemir, come un peptide, è digerita in aminoacidi nel tratto gastrointestinale umano.

Durante l'allattamento, può essere necessario apportare aggiustamenti nella dose di insulina e nella dieta della paziente.

Fertilità

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi per quanto riguarda la fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze deve essere sconsigliata la guida.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate nei pazienti che usano Levemir sono per lo più dovute all'effetto farmacologico dell'insulina. Si stima che la percentuale complessiva dei pazienti trattati che potrebbero manifestare reazioni avverse al farmaco sia intorno al 12%.

L'ipoglicemia è la reazione avversa osservata più di frequente durante il trattamento, vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate.

Le indagini cliniche hanno rivelato che un'ipoglicemia maggiore, definita come ipoglicemia che richieda l'intervento di altre persone, si verifica nel 6% circa dei pazienti trattati con Levemir.

Reazioni intorno al sito di iniezione si osservano più frequentemente durante il trattamento con Levemir che con medicinali a base di insulina umana. Tali reazioni comprendono dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito intorno al sito di iniezione. La maggior parte delle reazioni intorno al sito di iniezione sono minori e di natura transitoria, infatti, normalmente scompaiono nell'arco di pochi giorni o poche settimane proseguendo il trattamento. All'inizio della terapia con insulina possono verificarsi anomalie di rifrazione e edema; queste reazioni sono di solito di natura transitoria.

Una rapida riduzione della glicemia può essere associata a neuropatia acuta dolorosa, che di norma ha carattere transitorio. L'intensificarsi della terapia insulinica con una brusca riduzione della glicemia può essere associata ad un peggioramento della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento graduale del controllo della glicemia diminuisce il rischio della progressione della retinopatia diabetica.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono basate su dati clinici e classificate in base alla frequenza MedDRA e alla Classificazione per sistemi e organi. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario	Non comune – Reazioni allergiche, potenziali reazioni allergiche, orticaria, rash, eruzioni*
	Molto raro - Reazioni anafilattiche*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune - Ipoglicemia*
Patologie del sistema nervoso	Rara - Neuropatia periferica (neuropatia dolorosa)
Patologie dell'occhio	Non comune – Disturbi di rifrazione
	Non comune - Retinopatia diabetica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune - Lipodistrofia*
	Non nota – Amiloidosi cutanea*†
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune – Reazioni in sede di iniezione
	Non comune – Edema

* vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate.

† ADR da fonti post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni allergiche, potenziali reazioni allergiche, orticaria, rash, eruzioni cutanee

Reazioni allergiche, potenziali reazioni allergiche, orticaria, rash, eruzioni cutanee sono non comuni quando Levemir è usato in regime insulinico basale/bolo. Ad ogni modo, 3 studi clinici hanno mostrato una frequenza comune (è stato osservato il 2,2% di reazioni allergiche e potenziali reazioni allergiche) quando usato in associazione con medicinali antidiabetici orali.

Reazioni anafilattiche

Il verificarsi di reazioni di ipersensibilità generalizzata (incluso rash cutaneo generalizzato, prurito, sudorazione, disturbi gastrointestinali, edema angioneurotico, difficoltà nella respirazione, palpitazioni e ipotensione) è molto raro, ma può essere potenzialmente pericoloso per la vita.

Ipoglicemia

L'ipoglicemia è la reazione avversa osservata più di frequente. Essa può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia si manifestano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Si possono verificare lipodistrofia (includendo lipoipertrofia, lipoatrofia) e amiloidosi cutanea nel sito di iniezione che rallentano l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area di iniezione può contribuire a ridurre o prevenire l'insorgenza di queste condizioni (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Nell'utilizzo nel mercato e nelle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nella popolazione pediatrica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione diabetica generale.

Altre popolazioni particolari

Nell'utilizzo nel mercato e nelle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Segnalazione delle sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio dell'insulina, tuttavia l'ipoglicemia si può sviluppare in fasi sequenziali se vengono somministrate dosi troppo elevate relativamente al fabbisogno insulinico del paziente:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o di prodotti contenenti zucchero. Pertanto si raccomanda ai pazienti diabetici di portare sempre con sé prodotti contenenti zucchero.
- Gli episodi ipoglicemici gravi, quando il paziente ha perso conoscenza, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona che ha ricevuto una istruzione appropriata oppure con glucosio endovena somministrato da personale sanitario. Il glucosio deve essere somministrato anche endovena nel caso in cui il paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone. Una volta recuperato lo stato di coscienza si consiglia la somministrazione di carboidrati per bocca al fine di prevenire una ricaduta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci utilizzati nel diabete. Insuline ed analoghi per uso iniettabile,

ad azione prolungata. Codice ATC: A10AE05.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Levemir è un analogo solubile dell'insulina ad azione lunga con una durata prolungata dell'effetto, usata come insulina basale.

L'effetto ipoglicemizzante di Levemir è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato.

Il profilo del tempo di azione di Levemir è statisticamente e significativamente meno variabile e pertanto più prevedibile di quello dell'insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn), come risulta dai coefficienti di variazione (CV) in uno stesso soggetto dell'effetto farmacodinamico totale e massimo in Tabella 1.

Tabella 1. Variabilità in uno stesso soggetto del profilo del tempo di azione di Levemir e insulina NPH

Endpoint farmacodinamico	Levemir CV (%)	Insulina NPH - CV (%)
AUC _{GIR,0-24h} *	27	68
GIR _{max} **	23	46

*Area sotto la curva ** Velocità infusione glucosio valore p <0,001 per tutte le comparazioni con Levemir

L'azione prolungata di Levemir è mediata dalla spiccata aggregazione delle molecole di insulina detemir nel sito di iniezione e dal legame all'albumina attraverso la catena laterale di acido grasso. L'insulina detemir si distribuisce più lentamente ai tessuti periferici target rispetto all'insulina NPH. L'insieme di questi due meccanismi di protrazione garantisce un assorbimento e un profilo di azione dell'insulina detemir più riproducibili rispetto all'insulina NPH.

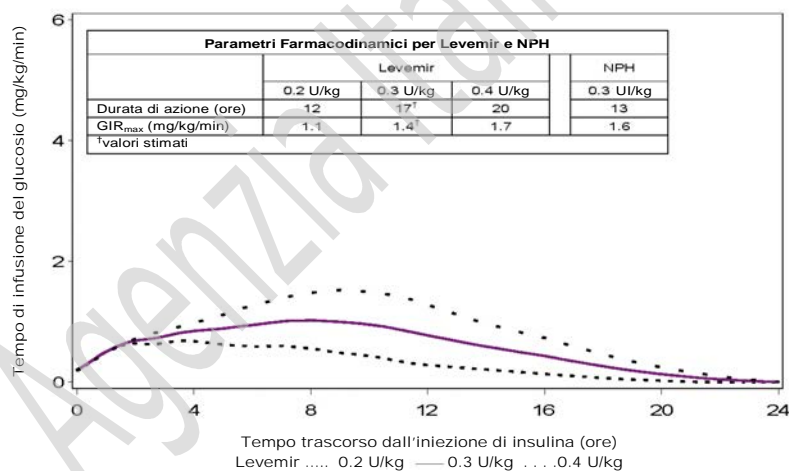


Figura 1. Profili d'azione del Levemir in pazienti con diabete tipo 1

La durata di azione massima è di 24 ore, in relazione al dosaggio. È possibile eseguire una o due somministrazioni giornaliere. Se si eseguono due somministrazioni giornaliere, si raggiungerà lo steady state dopo la somministrazione di 2–3 dosi. Per le dosi nell'intervallo tra 0,2 – 0,4 unità/kg (U/kg), Levemir esercita oltre il 50% del suo effetto massimo tra le 3–4 ore e fino a 14 ore dopo la somministrazione della dose.

Dopo somministrazione sottocutanea (effetto massimo, durata di azione, effetto totale) è stata osservata una proporzionalità tra il dosaggio e la risposta farmacodinamica.

In sperimentazioni cliniche a lungo termine è stata dimostrata una minore variabilità giorno per giorno di FPG durante la terapia con Levemir rispetto alla terapia con NPH.

Studi in pazienti con diabete tipo 2 trattati con insulina basale in associazione con medicinali antidiabetici orali (OAD) hanno dimostrato che il controllo glicemico (HbA_{1c}) ottenuto con Levemir è paragonabile a quello con NPH e a quello con insulina glargine ed è associato ad un minore aumento di peso, vedere la Tabella 2 riportata sotto. Nello studio di confronto con insulina glargine, in cui era possibile somministrare Levemir una o due volte al giorno mentre l'insulina glargine veniva somministrata una volta al giorno, il 55% dei pazienti in terapia con Levemir ha completato le 52 settimane di trattamento seguendo il regime di doppia somministrazione giornaliera.

Tabella 2. Variazione del peso corporeo in seguito alla terapia insulinica

Durata dello studio	Levemir una volta al giorno	Levemir due volte al giorno	Insulina NPH	Insulina glargine
20 settimane	+0,7 kg		+1,6 kg	
26 settimane		+1,2 kg	+2,8 kg	
52 settimane	+2,3 kg	+3,7 kg		+4,0 kg

In studi che hanno valutato l'uso di medicinali antidiabetici orali in associazione con Levemir si è osservato un rischio inferiore del 61-65% di ipoglicemie notturne minori rispetto a quello con NPH.

E' stato condotto uno studio clinico randomizzato in aperto in pazienti con diabete tipo 2 che non avevano raggiunto il target con medicinali antidiabetici orali. Lo studio è iniziato con un periodo di 12 settimane di run-in con liraglutide+metformina, in cui il 61% dei pazienti hanno raggiunto un HbA_{1c} <7%. Il 39% dei pazienti che non hanno raggiunto il target sono stati randomizzati per avere l'aggiunta di Levemir una volta al giorno o continuare con liraglutide+metformina per 52 settimane. L'aggiunta di Levemir ha fornito un'ulteriore riduzione di HbA_{1c} da 7,6% a 7,1% dopo 52 settimane. Non si sono verificati episodi ipoglicemici maggiori. Un episodio ipoglicemico maggiore è definito come un episodio in cui il soggetto non è in grado di eseguire un trattamento da sé e in cui è necessario somministrare glucagone o glucosio per via endovenosa. Vedere Tabella 3.

Tabella 3. Dati clinici - Levemir in aggiunta a liraglutide+metformina

	Settimana dello studio	Randomizzati Levemir + liraglutide + metformina n= 160	Randomizzati liraglutide + metformina n= 149	Valore di P
Variazione media di HbA _{1c} dal baseline (%)	0-26 settimane	-0,51	0,02	<0,0001
	0-52 settimane	-0,50	0,01	<0,0001
Percentuale di pazienti che hanno raggiunto i target HbA _{1c} <7% (%)	0-26 settimane	43,1	16,8	<0,0001
	0-52 settimane	51,9	21,5	<0,0001
Variazione di peso corporeo dal basale (kg)	0-26 settimane	-0,16	-0,95	0,0283
	0-52 settimane	-0,05	-1,02	0,0416
Episodi ipoglicemici minori (per paziente in un anno)	0-26 settimane	0,286	0,029	0,0037
	0-52 settimane	0,228	0,034	0,0011

Uno studio clinico, della durata di 26 settimane, in doppio cieco, randomizzato è stato condotto per analizzare efficacia e sicurezza dell'aggiunta di liraglutide (1,8 mg) rispetto al placebo, in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con insulina basale con o senza metformina. Nei pazienti con HbA_{1c} ≤ 8,0% al baseline, la dose di insulina è stata ridotta del 20% per minimizzare il rischio di ipoglicemia. Successivamente, ai pazienti è stato consentito di titolare la dose di insulina fino alla dose non superiore a quella di pre-randomizzazione. Levemir è stata l'insulina basale per il

33% (n= 147) dei pazienti (97,3% utilizzatori di metformina). In questi pazienti, l'aggiunta di liraglutide ha determinato una maggiore diminuzione di HbA_{1c} (6,93% vs 8,24%), una maggiore diminuzione della glicemia a digiuno (7,20 mmol/l vs 8,13 mmol/l) e una maggiore diminuzione del peso corporeo (-3,47 kg vs -0,43 kg). I valori al baseline per questi parametri erano simili in entrambi i gruppi. Il tasso osservato di episodi ipoglicemici minori è stato simile e nessun episodio ipoglicemico grave è stato osservato in entrambi i gruppi.

Nelle sperimentazioni cliniche a lungo termine in pazienti con diabete tipo 1 in terapia insulinica basale/bolo, la glicemia a digiuno è migliorata nei pazienti in terapia con Levemir rispetto ai pazienti in terapia con insulina NPH. Il controllo della glicemia (HbA_{1c}) con Levemir è stata comparabile all'insulina NPH, con un minor rischio di eventi ipoglicemici notturni e non è associato ad un aumento di peso.

Nelle sperimentazioni cliniche in cui si utilizzava una terapia insulinica basale/bolo, le percentuali totali di ipoglicemia con Levemir e insulina NPH erano simili. L'analisi degli eventi ipoglicemici notturni in pazienti affetti da diabete tipo 1 evidenziava un rischio significativamente minore di eventi ipoglicemici non gravi (confermato dal riscontro di valori di glicemia capillare inferiori a 2,8 mmol/l e 3,1 mmol/l, espressi come glicemia plasmatica, e dalla possibilità del paziente di autocurarsi) rispetto all'insulina NPH mentre non vennero riscontrate differenze nei pazienti affetti da diabete tipo 2.

Con l'uso di Levemir è stato osservato sviluppo di anticorpi. Tuttavia, sembra che questo non abbia alcun impatto sul controllo glicemico.

Gravidanza

In uno studio di sicurezza prospettico non interventistico post-autorizzativo, le donne in gravidanza con diabete di tipo 1 o di tipo 2 esposte a Levemir (n = 727, 680 neonati nati vivi) o ad altre insuline basali (n = 730, 668 neonati nati vivi) sono state monitorate per gli esiti sulla gravidanza.

Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra Levemir e le altre insuline basali per i componenti dell'endpoint di malformazione (aborto indotto a causa di malformazioni congenite maggiori, malformazioni congenite maggiori o malformazioni congenite minori). I risultati dello studio hanno indicato che Levemir non è associato a un rischio eccessivo di esiti avversi della gravidanza, rispetto ad altre insuline basali, nelle donne con diabete preesistente.

Levemir è stato studiato uno studio clinico randomizzato controllato in aperto, nel quale donne in gravidanza con diabete di tipo 1 (n=310) sono state trattate con regime basal-bolus con Levemir (n=152) o con insulina NPH (n=158) come insulina basale, entrambe in combinazione con NovoRapid

Levemir non è risultato inferiore rispetto all'insulina NPH per valori di HbA_{1c} misurata alla 36^o settimana gestazionale (SG), e la riduzione durante la gravidanza di HbA_{1c} media è risultata simile.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di Levemir sono state studiate in tre studi clinici randomizzati controllati di durata fino a 12 mesi in adolescenti e bambini (n=1.045 in totale); gli studi includevano un totale di 167 bambini di età compresa tra 1-5 anni. Gli studi hanno dimostrato che il controllo glicemico (HbA_{1c}) con Levemir è comparabile con insulina NPH e insulina degludec quando somministrato in terapia basale/bolo, usando un margine di non-inferiorità di 0,4%. Nello studio clinico di confronto di Levemir con insulina degludec, il tasso di episodi iperglicemici con chetosi è stato significativamente maggiore per Levemir, rispettivamente di 1,09 e 0,68 episodi per paziente-anno di esposizione. E' stato osservato un minore incremento ponderale (valore SD, peso corporeo corretto per sesso ed età) con Levemir rispetto ad insulina NPH.

Lo studio che includeva bambini oltre i 2 anni è stato esteso per ulteriori 12 mesi (dati per un totale di 24 mesi di trattamento) per valutare la formazione di anticorpi dopo il trattamento a lungo termine con Levemir. Dopo un aumento di anticorpi anti insulina durante il primo anno, gli anticorpi insulinici

sono diminuiti dopo il secondo anno raggiungendo un livello leggermente più alto rispetto a quello pre-studio. I risultati indicano che lo sviluppo di anticorpi non hanno avuto alcun effetto negativo sul controllo glicemico e sul dosaggio di Levemir.

I dati di sicurezza ed efficacia per pazienti adolescenti con diabete mellito di tipo 2 sono stati estrapolati dai dati clinici di bambini, adolescenti e adulti con diabete mellito di tipo 1 e pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. I risultati supportano l'utilizzo di Levemir in pazienti adolescenti con il diabete mellito di tipo 2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La concentrazione massima nel siero si raggiunge 6 - 8 ore dopo la somministrazione. Se si eseguono due somministrazioni giornaliere, si raggiungeranno concentrazioni nel siero allo steady state dopo la somministrazione di 2-3 dosi.

La variazione intra-individuale dell'assorbimento è inferiore per Levemir che per altre preparazioni di insulina basale. La biodisponibilità assoluta di insulina detemir con somministrazione sottocutanea è di circa il 60%.

Distribuzione

Un volume di distribuzione apparente di Levemir (circa 0,1 l/kg) indica che un'elevata frazione di insulina detemir è in circolazione nel sangue.

I risultati degli studi sui legami proteici *in vitro* e *in vivo* indicano che non vi sono interazioni clinicamente significative tra insulina detemir e acidi grassi o altri medicinali con legame proteico.

Biotrasformazione

La degradazione dell'insulina detemir è simile a quella dell'insulina umana; nessuno dei metaboliti venutisi a formare è attivo.

Eliminazione

L'emivita dopo somministrazione sottocutanea è determinata dal grado di assorbimento dai tessuti sottocutanei. L'emivita varia da 5 a 7 ore, in relazione al dosaggio.

Linearità

Dopo somministrazione sottocutanea (concentrazione massima, livello di assorbimento) è stata osservata una proporzionalità tra la concentrazione di siero e il range di dosaggio terapeutico.

Nessuna interazione farmacocinetica o farmacodinamica è stata osservata tra liraglutide e Levemir quando è stata somministrata una singola dose di Levemir 0,5 unità/kg e 1,8 mg di liraglutide allo steady state in pazienti con diabete tipo 2.

Popolazioni speciali

Anziani (≥ 65 anni)

Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente significativa tra le farmacocinetiche di Levemir relative a pazienti anziani rispetto a pazienti giovani.

Insufficienza renale e epatica

Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente rilevante nella farmacocinetica di Levemir tra pazienti con insufficienza renale o epatica e soggetti sani. Dato che la farmacocinetica di Levemir non è stata ampiamente studiata in queste popolazioni di pazienti, è consigliabile intensificare il monitoraggio di queste popolazioni.

Sesso

Non è stata rilevata nessuna differenza clinicamente rilevante tra i due sessi nelle proprietà farmacocinetiche di Levemir.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche di Levemir in bambini piccoli (1 – 5 anni), bambini (6 - 12 anni) e adolescenti (13 - 17 anni) sono state analizzate e confrontate con quelle di adulti affetti da diabete di tipo 1. Non sono state rilevate alcune differenze clinicamente rilevanti nelle proprietà farmacocinetiche tra bambini piccoli, bambini, adolescenti e adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, tossicità riproduttiva e sviluppo. I dati sull'affinità dei recettori e gli esperimenti sulla mitogenicità condotti *in vitro* non hanno fornito prove di un maggiore potenziale mitogeno rispetto all'insulina umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo
Fenolo
Metacresolo
Zinco acetato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio cloruro
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte al Levemir possono causare la sua degradazione, ad esempio medicinali contenenti tioli o solfiti. Levemir non deve essere miscelato ai liquidi infusionali. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 30 mesi.

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: il prodotto può essere conservato per un massimo di 6 settimane.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Per le condizioni di conservazione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C–8°C). Tenere lontano da elementi refrigeranti. Non congelare.

Levemir Penfill

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: conservare sotto 30 °C. Non conservare in frigorifero. Non congelare.

Tenere la cartuccia nella confezione esterna per proteggerla dalla luce.

Levemir FlexPen/Levemir FlexTouch

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: conservare sotto 30 °C. Può essere conservata in frigorifero (2°C–8°C). Non congelare.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggerla dalla luce.

Levemir InnoLet

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: conservare sotto 30 °C. Non conservare in frigorifero. Non congelare.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggerla dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Levemir Penfill

3 ml di soluzione in cartuccia (vetro di tipo 1) con uno stantuffo (bromobutile) e un tappo in gomma (bromobutile/poli-isoprene) in una scatola.

Dimensioni della confezione: 1, 5 e 10 cartucce. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Levemir FlexPen

3 ml di soluzione in cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (bromobutile) e un tappo in gomma (bromobutil/poliisoprene) contenuta in una penna preriempita usa-e-getta multidose di polipropilene.

Confezioni da 1 (con o senza aghi), 5 (senza aghi) e 10 (senza aghi) penne preriempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Levemir InnoLet

3 ml di soluzione in cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (bromobutile) e un tappo in gomma (bromobutil/poliisoprene) contenuta in una penna preriempita usa-e-getta multidose di polipropilene.

Confezioni da 1, 5 e 10 penne preriempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Levemir FlexTouch

3 ml di soluzione in cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (bromobutile) e un tappo in gomma (bromobutil/poliisoprene) contenuta in una penna preriempita usa-e-getta multidose di polipropilene.

Confezioni da 1 (con o senza aghi), 5 (senza aghi) o una confezione multipla da 2 x 5 (senza aghi) penne preriempite da 3ml. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non usare il medicinale se nota che la soluzione non appare limpida, incolore e acquosa.

Se Levemir è stato congelato non deve essere utilizzato.

Occorre consigliare al paziente di gettare l'ago dopo ogni iniezione.

Qualsiasi medicinale non utilizzato e i rifiuti devono essere smaltiti secondo la normativa locale vigente.

Gli aghi, le cartucce e le penne preriempite non devono essere condivisi con altri.

La cartuccia non deve essere riempita nuovamente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 1 Giugno 2004

Data dell'ultimo rinnovo: 16 Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO E PRODUTTORI RESPONSABILI PER IL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttori del principio attivo biologico

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Danimarca

Nome e indirizzo del produttori responsabile per il rilascio dei lotti

Levemir InnoLet e FlexTouch

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

Levemir Penfill e FlexPen

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

Novo Nordisk Production SAS
45, Avenue d'Orléans
F-28000 Chartres
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco