

## Левемир® ФлексПен® (Levemir® FlexPen®)

(insulin detemir | инсулин детемир)

**Регистрационный номер** ЛС-000596 от 29.07.2005

**Торговое название:** Левемир® ФлексПен®

**МНН:** Инсулин детемир

**Лекарственная форма:**

Раствор для подкожного введения

### Состав

В 1 мл препарата содержится: активное вещество: инсулин детемир - 100 ЕД; вспомогательные вещества: маннитол, фенол, метакрезол, цинка ацетат, натрия хлорид, динатрия фосфат дигидрат, натрия гидроксид, хлористоводородная кислота, вода для инъекций. Одна шприц-ручка содержит 3 мл раствора, эквивалентного 300 ЕД.

Одна единица инсулина детемир содержит 0,142 мг бессолевого инсулина детемир. Одна единица инсулина детемир (ЕД) соответствует одной единице человеческого инсулина (МЕ).

### Описание

Прозрачный, бесцветный раствор.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гипогликемическое средство, аналог человеческого инсулина длительного действия

**Код АТХ - А10АЕ.**

## **Фармакологические свойства**

### ***Фармакодинамика***

Препарат Левемир® ФлексПен® производится методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*. Является растворимым базальным аналогом человеческого инсулина пролонгированного действия с плоским профилем действия. Профиль действия препарата Левемир ФлексПен значительно менее вариабелен по сравнению с изофан-инсулином и инсулином гларгин. Пролонгированное действие препарата Левемир ФлексПен обусловлено выраженной самоассоциацией молекул инсулина детемир в месте инъекции и связыванием молекул препарата с альбумином посредством соединения с боковой жирно-кислотной цепью. Инсулин детемир по сравнению с изофан-инсулином к периферическим тканям-мишеням распределяется медленнее. Эти комбинированные механизмы замедленного распределения обеспечивают более воспроизводимый профиль абсорбции и действия препарата Левемир ФлексПен по сравнению с изофан-инсулином.

Взаимодействует со специфическим рецептором внешней цитоплазматической мембраны клеток и образует инсулин-рецепторный комплекс, стимулирующий внутриклеточные процессы, в т. ч. синтез ряда ключевых ферментов (гексокиназа, пируваткиназа, гликогенсинтетаза и др.). Снижение содержания глюкозы в крови обусловлено повышением ее внутриклеточного транспорта, усилением усвоения тканями, стимуляцией липогенеза, гликогеногенеза, снижением скорости продукции глюкозы печенью и др.

Для доз 0,2-0,4 ЕД/кг 50% максимальный эффект препарата наступает в интервале от 3-4 часов до 14 часов после введения. Продолжительность действия составляет до 24

часов в зависимости от дозы, что обеспечивает возможность однократного и двухкратного ежедневного введения. После подкожного введения наблюдался фармакодинамический ответ, пропорциональный введенной дозе (максимальный эффект, продолжительность действия, общий эффект) В долгосрочных исследованиях (> 6 месяцев) показатель уровня глюкозы в плазме крови натощак у пациентов с сахарным диабетом типа 1 был лучше по сравнению с изофан-инсулином, назначаемым в базис/болюсной терапии. Гликемический контроль (гликозилированный гемоглобин - HbA<sub>1c</sub>) на фоне терапии препаратом Левемир ФлексПен был сравним с таковым при лечении изофан-инсулином, с более низким риском развития ночной гипогликемии и отсутствием увеличения массы тела на фоне применения препарата Левемир ФлексПен. Профиль ночного контроля глюкозы является более плоским и ровным у препарата Левемир ФлексПен по сравнению с изофан-инсулином, что отражается в более низком риске развития ночной гипогликемии.

### **Фармакокинетика**

#### *Абсорбция*

Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 6-8 часов после введения. При двухкратном ежедневном режиме введения устойчивые концентрации препарата в сыворотке крови достигаются после 2-3 введений. Межиндивидуальная вариабельность всасывания ниже у препарата Левемир ФлексПен по сравнению с другими препаратами базального инсулина. Клинически значимых межполовых различий в фармакокинетике препарата Левемир ФлексПен выявлено не было.

#### *Распределение*

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

#### *Метаболизм*

Инактивация препарата Левемир ФлексПен сходна с таковой у препаратов человеческого инсулина; все образующиеся метаболиты являются неактивными. Результаты исследований связывания белков *in vitro* и *in vivo* показывают отсутствие клинически значимых взаимодействий между инсулином детемир и жирными кислотами или другими препаратами, связывающимися с белками.

#### *Выведение*

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

#### *Линейность*

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

### **Особые группы пациентов**

Фармакокинетические свойства препарата Левемир ФлексПен были исследованы у детей (6-12 лет) и подростков (13-17 лет) и сравнены со взрослыми с сахарным диабетом типа 1. Различий в фармакокинетических свойствах не выявлено. Клинически значимых различий в фармакокинетике препарата Левемир ФлексПен между пожилыми и молодыми пациентами, или между пациентами с нарушениями функции почек и печени и здоровыми пациентами, не выявлено.

### **Показания к применению**

Сахарный диабет

### **Противопоказания**

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

Не рекомендуется применять препарат Левемир ФлексПен у детей до 6 лет, т.к. клинические исследования у детей младше 6 лет не проводились.

### **Применение в период беременности и грудного вскармливания**

В настоящее время отсутствуют данные клинического применения инсулина детемир во время беременности и лактации.

Исследование репродуктивной функции у животных не выявили различий между инсулином детемир и человеческим инсулином в показателях эмбриотоксичности и тератогенности. В целом, необходимо тщательное наблюдение беременных женщин, страдающих сахарным диабетом в течение всего срока беременности, а также при планировании беременности. Потребность в инсулине в I триместре беременности обычно уменьшается, затем во II и III триместрах возрастает. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности. У кормящих женщин может потребоваться коррекция дозы инсулина и диеты.

### **Способ применения и дозы**

Левемир ФлексПен предназначен для подкожного введения.

Доза препарата Левемир ФлексПен определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Препарат Левемир ФлексПен следует назначать 1 или 2 раза в день исходя из потребности пациента. Пациенты, которым требуется применение препарата дважды в день для оптимального контроля за уровнем глюкозы крови, могут вводить вечернюю дозу либо во время ужина, либо перед сном, либо через 12 часов после утренней дозы.

Левемир ФлексПен вводится подкожно в область бедра, передней брюшной стенки или плечо. Места инъекций следует менять даже при введении в одну и ту же область.

Как и при использовании других инсулинов, у пожилых пациентов и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью следует более тщательно контролировать уровень глюкозы крови и корректировать дозу инсулина детемир индивидуально. Коррекция дозы может быть также необходима и при усилении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или при сопутствующем заболевании. Перевод с других препаратов инсулина: Перевод с инсулинов средней продолжительности действия и пролонгированных инсулинов на инсулин Левемир ФлексПен может потребовать коррекции дозы и времени введения. Как и при использовании других препаратов инсулина, рекомендуется тщательное наблюдение за уровнем глюкозы крови во время перевода и в первые недели назначения нового препарата. Возможно, потребуются коррекция сопутствующей гипогликемической терапии (доза и время введения короткодействующих препаратов инсулина или доза пероральных гипогликемических препаратов).

### **Побочное действие**

Побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, применяющих препарат Левемир ФлексПен, являются в основном дозозависимыми и развиваются вследствие фармакологического эффекта инсулина. Гипогликемия, как правило, является наиболее частым побочным эффектом. Гипогликемия развивается в случае, если введена слишком высокая доза препарата относительно потребности организма в инсулине. Из клинических исследований известно, что тяжелые гипогликемии, определяемые как потребность во вмешательстве третьих лиц, развивается приблизительно у 6% пациентов, получающих Левемир ФлексПен. Реакции в местах введения могут наблюдаться при лечении препаратом Левемир ФлексПен, приблизительно у 2% пациентов. Эти реакции включают покраснение, припухлость и зуд в месте инъекции и, как правило, носят временный характер, т.е. исчезают при продолжении лечения. Доля пациентов, получающих лечение и у которых ожидается развитие побочных эффектов, оценивается как 12%. Частота развития побочных эффектов, которые по общей оценке относятся к препарату Левемир ФлексПен, во время клинических исследований, представлена ниже.

#### Нарушения метаболизма и расстройства питания

*Частые (>1/100, 1/100, 1/1000, 1/1000, 1/1000, 1/10000,*