

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levemir 100 E/ml oplossing voor injectie in een patroon.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een patroon. Penfill.

Heldere, kleurloze, neutrale oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van diabetes mellitus bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De sterkte van insulineanalogen, met inbegrip van insuline detemir, wordt uitgedrukt in eenheden (E), terwijl de sterkte van humane insuline wordt uitgedrukt in internationale eenheden (IE). 1 eenheid (E) insuline detemir stemt overeen met 1 internationale eenheid (IE) 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 of als toevoeging aan liraglutide.

In combinatie met orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen en als toevoeging aan liraglutide, wordt het aanbevolen Levemir eenmaal daags te gebruiken, te beginnen met een dosis van 10 E of 0,1-0,2 E/kg. De dosis Levemir dient getitreerd te worden op basis van de individuele behoeften van de patiënt.

Op basis van studieresultaten wordt het volgende titratieschema aanbevolen bij volwassen diabetespatiënten:

Gemiddelde zelfgemeten plasmaglucozewaarden voor het ontbijt	Aanpassing van de dosis Levemir
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8 E
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6 E
8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4 E
7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2 E
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2 E
Indien eenmalige zelfgemeten plasmaglucozewaarde	
3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2 E
< 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl)	- 4 E

Wanneer Levemir deel uitmaakt van een basaal-bolusinsulineregime dient Levemir afhankelijk van de behoeften van de patiënt een- of tweemaal daags te 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.

Speciale doelgroepen

Ouderen (≥ 65 jaar)

Levemir kan bij ouderen gebruikt worden. Zoals bij alle insulines, moet bij oudere patiënten 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.

Zoals bij alle insulines, moet bij patiënten met nier- of leveraandoeningen de bloedglucosespiegel vaker gecontroleerd worden en de dosis Levemir individueel aangepast worden.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van Levemir werden aangetoond bij adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar in studies die tot 12 maanden duurden (zie rubriek 5.1).

Zoals bij alle insulines, moet bij kinderen en adolescenten de bloedglucosespiegel vaker gecontroleerd worden en de dosis Levemir individueel aangepast worden.

Levemir is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Overschakelen van andere insulines

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).

Zoals bij alle insulines verdient een nauwgezette controle van de bloedglucosespiegel aanbeveling 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 insulineanaloog dat wordt gebruikt als basale insuline. Levemir is

uitsluitend bestemd voor subcutane toediening. Levemir mag niet intraveneus worden toegediend, aangezien het kan leiden tot ernstige hypoglykemieën. Intramusculaire toediening dient eveneens vermeden te 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 gluteaal gebied. De injectieplaatsen dienen steeds te worden afgewisseld binnen een zelfde gebied, om de kans op lipodystrofie te verminderen. Zoals bij alle insulines zal de werkingsduur 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 dient elke dag op hetzelfde tijdstip te gebeuren. Voor patiënten die tweemaal daags een injectie nodig hebben om de bloedglucosecontrole te optimaliseren, kan de avonddosis 's avonds worden toegediend of voor het slapengaan.

Levemir Penfill is ontworpen voor gebruik met Novo Nordisk insulinetoedieningssysteem en NovoFine of NovoTwist naalden. De patiënt dient aangeraden te worden geen namaaknaalden te gebruiken.

Levemir Penfill wordt geleverd met een bijsluiter met gedetailleerde gebruiksaanwijzingen die moeten worden opgevolgd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De patiënt dient een arts te raadplegen als hij van plan is te gaan reizen tussen verschillende tijdzones, aangezien 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 type-1-diabetes, 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 type-1-diabetes 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.

Indien de insulinedosis te hoog is ten opzichte van de insulinebehoefte, kan er hypoglykemie optreden (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 insulines

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, humane, humane insulineanalogue) en/of productiemethode (recombinant-DNA versus insuline van dierlijke oorsprong) kunnen een wijziging van de dosis noodzakelijk maken. Patiënten die van een ander insulintype 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

Net als bij om het even welke 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.

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 dient rekening gehouden te 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 dient gestaakt te worden als verslechtering van cardiovasculaire symptomen optreedt.

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, monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), bètablokkers, angiotensineconversie-enzymremmers (ACE-remmers), salicylaten, anabole steroïden en sulfonamiden.

De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte van de patiënt verhogen:

Orale contraceptiva, thiaziden, glucocorticoïden, 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

Behandeling met Levemir kan overwogen worden tijdens de zwangerschap, maar elk mogelijk voordeel dient afgewogen te worden tegen een mogelijk verhoogd risico op een ongunstige zwangerschapsuitkomst.

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.

In een open-label gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie werden zwangere vrouwen met diabetes type 1 (n=310) behandeld met een basaal-bolus regime met Levemir (n=152) of NPH insuline (n=158) als basale insulines, beide in combinatie met NovoRapid. Het primaire doel van deze studie was het beoordelen van het effect van Levemir op de bloedglucoseregulering in zwangere vrouwen met diabetes (zie rubriek 5.1).

De incidentie van maternale bijwerkingen was vergelijkbaar voor de Levemir en NPH-insuline behandelingsgroepen. Echter, een numeriek hogere frequentie van ernstige bijwerkingen werd gezien bij moeders (61 (40%) tegen 49 (31%)) en bij pasgeborenen (36 (24%) tegen 32 (20%)) voor Levemir in vergelijking met NPH insuline. Het aantal levend geboren kinderen bij vrouwen die zwanger werden na randomisatie was 50 (83%) voor Levemir en 55 (89%) voor NPH. De frequentie van congenitale misvormingen was 4 (5%) voor Levemir en 11 (7%) voor NPH, met 3 (4%) zware misvormingen voor Levemir en 3 (2%) voor NPH.

Aanvullende post-marketing gegevens van 250 uitkomsten van zwangere vrouwen blootgesteld aan Levemir wijzen niet op nadelige gevolgen op de zwangerschap, misvormingstoxiciteit of foetale/neonatale toxiciteit door insuline detemir.

Dieronderzoek wijst niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

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 insuline dosis 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 het besturen van voertuigen of bedienen van machines).

Patiënten dient geadviseerd te 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 dient de raadzaamheid van het besturen van voertuigen te worden overwogen.

4.8 Bijwerkingen

a. 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 meest frequent gemelde bijwerking tijdens de behandeling is hypoglykemie, zie rubriek c hieronder.

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.

b. 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. Frequentie categorieën zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende regel: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), 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
Oogaandoeningen	Soms - Refractieaandoeningen
	Soms - Diabetische retinopathie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms - Lipodystrofie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak - Reacties op de injectieplaats
	Soms - Oedeem

* zie rubriek c

c. Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Allergische reacties, potentieel allergische reacties, netelroos, huiduitslag, bultjes

Allergische reacties, potentieel 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 werd 2,2 % allergische reacties en potentieel 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.

Lipodystrofie

Lipodystrofie (waaronder lipohypertrofie, lipoatrofie) kan optreden op de injectieplaats. Continu afwisselen van de injectieplaats binnen een zelfde toedieningsgebied kan helpen de kans op het ontwikkelen van deze reacties te verminderen.

d. Pediatrische patiënten

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

e. Andere speciale doelgroepen

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

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 verdient daarom aanbeveling dat diabetespatiënten 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, verdient het aanbeveling de patiënt oraal koolhydraten toe te dienen wanneer deze weer bij bewustzijn is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt voor diabetes. Insulines en analogen voor injectie, langwerkend: ATC-code: A10AE05.

Werkingsmechanisme

Levemir is een oplosbaar, langwerkend insulineanaloog 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.

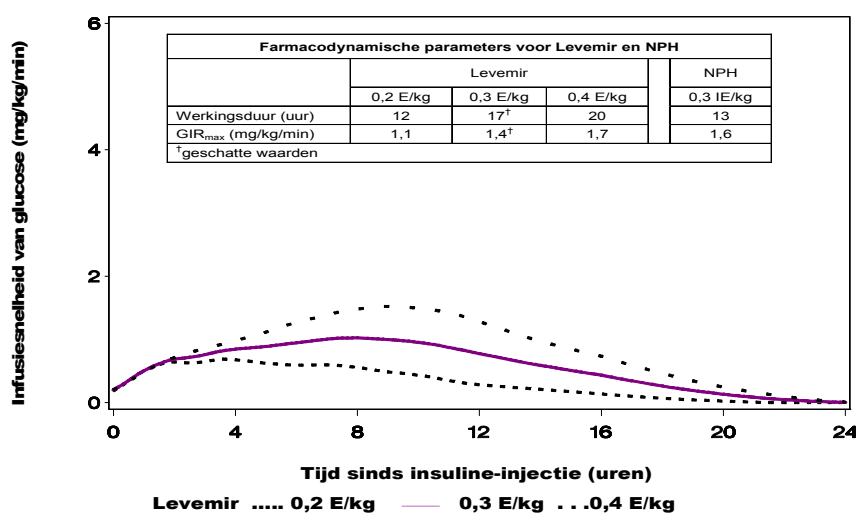
Tabel 1. Intra-individuele variabiliteit van het werkingsprofiel van Levemir en NPH-insuline

Farmacodynamisch eindpunt	Levemir VC (%)	NPH-insuline VC (%)
AUC _{GIR_0-24 u} *	27	68
GIR _{max} **	23	46

*Gebied onder de curve
vergelijkingen met Levemir

** Glucose-infusiesnelheid p-waarde < 0,001 voor alle

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 type-1-diabetes

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 E/kg Levemir wordt meer dan 50% van het maximale effect 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 plasmaglucozewaarde lager is in vergelijking met NPH-insuline.

Studies bij patiënten met type-2-diabetes 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 personen 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	0,224	0,019	0,0075
	0-52 weken	0,228	0,034	0,0011

In klinische langetermijnstudies was de nuchtere bloedglucosewaarde bij patiënten met type-1-diabetes, 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 plasmagluucose) bij patiënten met type-1-diabetes significant lager. Bij patiënten met type-2-diabetes 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

Levemir werd bestudeerd in een open-label gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie waarin vrouwen met type-1-diabetes (n=310) werden behandeld met een basaal-bolus regime van Levemir (n=152) of NPH insuline (n=158) als basale insulines, beide in combinatie met NovoRapid (zie rubriek 4.6).

Levemir was niet-inferieur ten op zichte 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, zie tabel 4.

Tabel 4. Glycemische controle van de moeder

	Levemir	NPH	Verschil/Odds Ratio/ Rate Ratio 95% BI
Gemiddelde HbA _{1c} (%) op ZS-week 36	6,27	6,33	Verschil: -0,06 [-0,21; 0,08]
Gemiddelde FPG op ZS-week 36 (mmol/l)	4,76	5,41	Verschil: -0,65 [-1,19; -0,12]
Percentage van de	41%	32%	Odds Ratio:

patiënten die de streefwaarde van $HbA_{1c} \leq 6\%$ bereikte op ZS-weken 24 en 36 (%)			1,36 [0,78; 2,37]
Totaal van ernstige hypoglycemische episodes tijdens de zwangerschap (per patiëntenjaar)	1,1	1,2	Rate Ratio: 0,82 [0,39; 1,75]

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van Levemir werd onderzocht gedurende 12 maanden in twee gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische studies bij adolescenten en kinderen (n=694 in totaal); in één van de studies waren in totaal 82 kinderen van 2 tot 5 jaar ingesloten. Beide studies toonden aan dat de glykemische regulatie (HbA_{1c}) met Levemir vergelijkbaar is met NPH-insuline indien toegediend als basaal-bolustherapie, met een non-inferioriteitsmarge van 0,4%. Bovendien werd bij Levemir minder gewichtstoename (SD-score, gewicht gecorrigeerd voor geslacht en leeftijd) waargenomen dan bij NPH-insuline.

Om de antilichamvorming 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 antilichamvorming geen nadelig effect had op de glykemische regulatie en de Levemir dosis.

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 type-2-diabetes

Speciale doelgroepen

Ouderen (≥ 65 jaar)

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

Nier- en leveraandoeningen

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in farmacokinetische eigenschappen van Levemir tussen gezonde personen en personen met nier- of leveraandoeningen. Aangezien 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 kinderen (6-12 jaar) en adolescenten (13-17 jaar), en vergeleken met die bij volwassenen met type-1-diabetes. Er was geen klinisch relevant verschil in farmacokinetische eigenschappen.

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 mitogene 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

30 maanden.

Na ingebruikname: maximaal 6 weken indien bewaard beneden 30°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Uit de buurt houden van het koelelement. Niet in de vriezer bewaren.

De patroon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na ingebruikname of wanneer meegenomen als reserve: Niet in de koelkast bewaren. Bewaren beneden 30°C.

Levemir moet worden beschermd tegen extreme hitte en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

3 ml oplossing in een patroon (glastype 1) met een zuiger (broombutyl) en een stop (broombutyl/polyisopreen) in een kartonnen doosje.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Naalden en Levemir Penfill mogen niet met anderen gedeeld worden. De patroon mag niet opnieuw worden gevuld.

Levemir mag niet gebruikt worden indien deze niet helder en kleurloos 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.

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

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

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

DE VERGUNNING

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2011

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