

Rx Thuốc bán theo đơn

Levemir® FlexPen®

Insulin detemir 100 U/ml
Dung dịch tiêm chứa trong bút tiêm bơm sẵn thuốc

Thành phần định tính và định lượng

1 ml dung dịch chứa 100 đơn vị (U) insulin detemir* (tương đương với 14,2 mg).
1 bút tiêm bơm sẵn thuốc chứa 3 ml tương đương với 300 đơn vị.
* Insulin detemir được sản xuất bằng kỹ thuật DNA tái tổ hợp trong tế bào *Saccharomyces cerevisiae*.
1 đơn vị (U) insulin detemir tương ứng với 1 đơn vị quốc tế (IU) insulin người.

Dạng bào chế

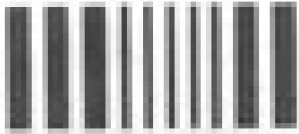
Dung dịch tiêm trong suốt, không màu, trung tính chứa trong bút tiêm FlexPen® bơm sẵn thuốc.

Chỉ định điều trị

Điều trị bệnh đái tháo đường ở người lớn, thiếu niên và trẻ em từ 1 tuổi trở lên.

Liều lượng và cách dùng

Levemir® FlexPen® là insulin analogue nền, hòa tan có thời gian tác dụng kéo dài (đến 24 giờ). So với các insulin khác, liệu pháp điều trị insulin nền-nhanh với Levemir® FlexPen® không kèm theo tăng cân. Nguy cơ hạ đường huyết về ban đêm thấp hơn so với insulin NPH (Neutral Protamine Hagedorn) cho phép chuẩn độ liều tăng cao hơn nhằm đạt được mức glucose huyết mục tiêu trong liệu pháp điều trị insulin nền-nhanh.
Levemir® FlexPen® đạt được hiệu quả kiểm soát đường huyết lúc đói (FPG) tốt hơn so với insulin NPH.
Levemir® FlexPen® có thể dùng liệu pháp đơn trị là insulin nền hoặc liệu pháp phối hợp insulin nhanh. Levemir® FlexPen® cũng có thể dùng phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống và/hoặc đồng vận thụ thể GLP-1.
Liều lượng
Khi dùng Levemir® được sử dụng phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống hoặc với đồng vận thụ thể GLP-1, khuyến cáo dùng Levemir® FlexPen® 1 lần/ngày, liều khởi đầu là 0,1-0,2 U/kg hoặc 10 U ở **bệnh nhân người lớn**. Liều Levemir® FlexPen® nên được chuẩn độ dựa trên nhu cầu của từng bệnh nhân.
Khi sử dụng thêm đồng vận thụ thể GLP-1 cho bệnh nhân đang sử dụng Levemir®, khuyến cáo nên giảm 20% liều Levemir® ban đầu để giảm thiểu nguy cơ hạ đường huyết. Tiếp theo đó, liều được điều chỉnh theo từng bệnh nhân.
Đối với việc điều chỉnh liều theo từng cá nhân, khuyến cáo nên theo hai hướng dẫn tự chuẩn độ liều cho người lớn.



Hướng dẫn chuẩn độ đối với người lớn mắc bệnh đái tháo đường tip 2

Glucose huyết tương trung bình tự theo dõi trước bữa ăn sáng (SMPG)*	Điều chỉnh liều Levemir® FlexPen®
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8 U
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6 U
8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4 U
7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2 U
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2 U
4,1-6,0 mmol/l (73-108 mg/dl)	không thay đổi (mục tiêu)
3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2 U
< 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl)	- 4 U

* Self Monitored Plasma Glucose: Glucose huyết tương tự theo dõi
Hướng dẫn tự chuẩn độ liều đơn giản đối với người lớn mắc bệnh đái tháo đường tip 2

Glucose huyết tương trung bình tự theo dõi trước bữa ăn sáng (SMPG)*	Điều chỉnh liều Levemir®
> 6,1 mmol/l (> 110 mg/dl)	+3U
4,4- 6,1 mmol/l (80- 110 mg/dl)	Không thay đổi (mục tiêu)
< 4,4 mmol/l (< 80 mg/dl)	-3U

*Self Monitored Plasma Glucose: Glucose huyết tương tự theo dõi
Khi Levemir® FlexPen® được sử dụng như một phần của liệu pháp điều trị insulin nền-nhanh, nên dùng Levemir® FlexPen® 1 hoặc 2 lần mỗi ngày tùy theo nhu cầu của bệnh nhân. Liều Levemir® FlexPen® nên được điều chỉnh theo từng bệnh nhân.
Đối với những bệnh nhân cần dùng liều 2 lần mỗi ngày để kiểm soát tối ưu glucose huyết, liều buổi tối có thể sử dụng vào buổi tối hoặc lúc đi ngủ. Việc điều chỉnh liều có thể cần thiết nếu bệnh nhân tăng hoạt động thể lực, thay đổi chế độ ăn thông thường hoặc đang có bệnh đi kèm.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt
Cũng như với tất cả các chế phẩm insulin, ở những bệnh nhân cao tuổi và những bệnh nhân suy thận hoặc suy gan, nên tăng cường theo dõi glucose và liều Levemir® FlexPen® nên được điều chỉnh theo từng bệnh nhân.

Nhóm bệnh nhi
Levemir® FlexPen® có thể dùng cho thiếu niên và trẻ em từ 1 tuổi trở lên (xem phần Dược động học). Khi thay đổi dùng insulin nền sang dùng Levemir® FlexPen®, việc giám liều insulin nền và insulin nhanh nên được cân nhắc theo từng bệnh nhân, để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng)
Ở trẻ em và thiếu niên, nên tăng cường theo dõi glucose và liều Levemir® FlexPen® nên được điều chỉnh theo từng bệnh nhân.
Hiệu quả và độ an toàn của Levemir® FlexPen® ở trẻ em dưới 1 tuổi chưa được thiết lập. Không có dữ liệu.

Chuyển sang từ những chế phẩm insulin khác

Có thể cần phải điều chỉnh liều và thời gian tiêm thuốc khi chuyển từ các chế phẩm insulin tác dụng trung bình hoặc insulin tác dụng kéo dài sang Levemir® FlexPen® (Xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng)

Cũng như tất cả các chế phẩm insulin, theo dõi chặt chẽ glucose được khuyến cáo trong giai đoạn chuyển đổi và những tuần khởi đầu sau đó.

Có thể cần phải điều chỉnh thuốc điều trị đái tháo đường kèm theo (liều và/hoặc thời gian sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống hoặc các chế phẩm insulin tác dụng nhanh sử dụng đồng thời).

Cách dùng

Levemir® FlexPen® **chỉ** dùng tiêm dưới da. Levemir® FlexPen® không được tiêm tĩnh mạch vì có thể gây hạ đường huyết trầm trọng. Tiêm bắp cũng nên tránh. Levemir® FlexPen® không được sử dụng trong bơm truyền insulin.

Levemir® FlexPen® được dùng tiêm dưới da vùng thành bụng, đùi, phần trên cánh tay, vùng cơ delta hoặc vùng mông. Nên luôn thay đổi vị trí tiêm trong cùng một vùng tiêm để giảm nguy cơ loạn đường mỡ. Cũng như với tất cả các chế phẩm insulin, thời gian tác dụng sẽ thay đổi tùy theo liều dùng, vị trí tiêm, lưu lượng máu, nhiệt độ và mức độ hoạt động thể lực.

Levemir® FlexPen® là bút tiêm bơm sẵn thuốc được thiết kế để sử dụng với kim NovoFine® hoặc NovoTwist® dùng một lần có độ dài 8 mm. FlexPen® cung cấp 1-60 đơn vị, mỗi lần tăng 1 đơn vị.

Levemir® FlexPen® được mã hóa màu và được đóng kèm trong hộp với một tờ hướng dẫn sử dụng chi tiết.

Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hay bất kỳ tá dược nào của thuốc (Xem Danh mục tá dược).

Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Trước khi đi du lịch đến nơi có sự khác biệt về múi giờ, bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sĩ, vì điều này có nghĩa là bệnh nhân phải tiêm insulin và dùng bữa ăn vào những thời điểm khác.

Tăng đường huyết

Việc điều trị insulin không đủ liều hoặc không liên tục, đặc biệt trong đái tháo đường tip 1, có thể dẫn đến tăng đường huyết và nhiễm toan ceton do đái tháo đường. Thông thường, các triệu chứng đầu tiên của tăng đường huyết xuất hiện từ từ, kéo dài trong vài giờ hoặc vài ngày. Những triệu chứng này bao gồm khát, tiểu nhiều lần, buồn nôn, nôn, buồn ngủ, da khô đỏ, khô miệng, mất sự ngon miệng và hơi thở có mùi aceton. Trong đái tháo đường tip 1, các trường hợp tăng đường huyết không được điều trị cuối cùng sẽ dẫn đến nhiễm toan ceton do đái tháo đường, có khả năng gây tử vong.

Hạ đường huyết

Bỏ một bữa ăn hay luyện tập thể lực gắng sức, không có kế hoạch có thể dẫn đến hạ đường huyết. Ở trẻ em, nên điều chỉnh liều insulin cho phù hợp (đặc biệt là chế độ ăn dựa trên insulin nền nhanh) giữa lượng thức ăn ăn vào và các hoạt động thể lực để giảm thiểu nguy cơ hạ đường huyết.

Hạ đường huyết có thể xảy ra nếu liều insulin quá cao so với nhu cầu insulin (Xem Tác dụng không mong muốn và Quá liều).

Những bệnh nhân có kiểm soát glucose huyết được cải thiện rõ, ví dụ do liệu pháp insulin tích cực, có thể có thay đổi về những triệu chứng báo trước thường gặp của hạ đường huyết và nên được bác sĩ thông báo trước. Những triệu chứng báo hiệu thường thấy có thể mất đi ở những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường đã lâu.

Các bệnh đi kèm, đặc biệt tình trạng nhiễm trùng và sốt, thường làm tăng nhu cầu insulin của bệnh nhân. Các bệnh đi kèm ở thận, gan hoặc bệnh ảnh hưởng đến tuyến thượng thận, tuyến yên hoặc tuyến giáp có thể đòi hỏi thay đổi liều insulin.

Chuyển sang từ các chế phẩm insulin khác

Khi chuyển bệnh nhân sang sử dụng loại insulin hay nhãn hiệu insulin khác nên thực hiện dưới sự giám sát chặt chẽ của nhân viên y tế. Những thay đổi về nồng độ, nhãn hiệu (nhà sản xuất), loại, nguồn gốc (insulin người, insulin analogue) và/hoặc phương pháp sản xuất có thể dẫn đến sự cần thiết thay đổi liều dùng. Những bệnh nhân được chuyển sang Levemir® FlexPen® từ một loại insulin khác có thể cần phải thay đổi liều của loại insulin mà họ đã sử dụng trước đó. Nếu việc điều chỉnh là cần thiết thì có thể thực hiện ở liều đầu tiên hoặc trong vài tuần hoặc vài tháng đầu.

Phản ứng tại chỗ tiêm

Cũng như bất kỳ liệu pháp insulin nào khác, có thể có phản ứng tại chỗ tiêm, bao gồm đau, đỏ, nổi mề đay, viêm, vết bầm tím, sưng và ngứa. Thay đổi liên tục chỗ tiêm trong vùng tiêm có thể giúp làm giảm hoặc phòng tránh các phản ứng này. Những phản ứng trên thường thoáng qua trong vài ngày đến vài tuần. Trong một số trường hợp hiếm gặp, phản ứng tại chỗ tiêm có thể phải ngừng sử dụng Levemir® FlexPen®.

Phối hợp thiazolidinedione và các insulin

Đã có báo cáo về các trường hợp suy tim sung huyết khi dùng thiazolidinedione phối hợp với insulin, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tiến triển suy tim sung huyết. Cần phải nhớ điều này nếu xem xét điều trị kết hợp thiazolidinedione với các thuốc insulin. Nếu sử dụng kết hợp, phải theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của suy tim sung huyết, tăng cân và phù. Phải ngừng sử dụng thiazolidinedione nếu xảy ra bất kỳ triệu chứng nào về tim xấu đi.

Tránh nhầm lẫn/dùng sai thuốc

Bệnh nhân phải được hướng dẫn luôn luôn kiểm tra nhãn thuốc insulin trước khi tiêm để tránh nhầm lẫn giữa Levemir® FlexPen® và những thuốc insulin khác.

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Một số thuốc được biết là có tương tác với quá trình chuyển hóa glucose.

Những thuốc sau đây có thể làm giảm nhu cầu insulin của bệnh nhân:

Các thuốc điều trị đái tháo đường uống, đồng vận thụ thể GLP-1, ức chế monoamine oxidase (MAOI), thuốc chẹn beta, thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), salicylat, các đồng hóa steroid và sulfonamid.

Những thuốc sau đây có thể làm tăng nhu cầu insulin của bệnh nhân:

Các thuốc tránh thai dạng uống, thiazid, glucocorticoid, các hormone tuyến giáp, các thuốc cường giao cảm, hormone tăng trưởng và danazol.

Các thuốc chẹn beta có thể che lấp các triệu chứng hạ đường huyết.

Octreotid/lanreotid có thể làm tăng hoặc giảm nhu cầu insulin.

Rượu có thể làm tăng hoặc làm giảm tác dụng hạ đường huyết của insulin.

Phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Có thể xem xét điều trị bằng Levemir® FlexPen® trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích biện minh được cho nguy cơ có thể xảy ra. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng ở phụ nữ mang thai bị đái tháo đường tip 1 so sánh Levemir® FlexPen® (n=152) với insulin NPH (n=158), cả hai kết hợp với insulin aspart. Kết quả cho thấy insulin detemir và insulin NPH có hiệu quả tương đương và một dữ liệu an toàn tổng thể tương đương trong thời kỳ mang thai, kết quả của quá trình mang thai cũng như đối với thai nhi và trẻ sơ sinh.

Các dữ liệu hậu mãi từ khoảng 300 kết quả bổ sung ở phụ nữ mang thai sử dụng Levemir® FlexPen® cho thấy insulin detemir không có tác dụng bất lợi đến quá trình mang thai và không có độc tính gây dị tật hoặc hoặc độc tính đối với thai nhi/trẻ sơ sinh.

Các dữ liệu trên động vật không cho thấy độc tính đối với sinh sản.

Nói chung, kiểm soát tích cực glucose huyết và theo dõi phụ nữ mang thai bị đái tháo đường được khuyến cáo trong suốt quá trình mang thai và khi dự định có thai. Nhu cầu về insulin thường giảm trong 3 tháng đầu thai kỳ và tăng dần trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ. Sau khi sinh, nhu cầu insulin thường nhanh chóng trở lại các trị số như trước khi có thai.

Phụ nữ cho con bú

Không rõ là insulin detemir có được tiết vào sữa mẹ hay không. Không có biết về tác dụng trên sự chuyển hóa của insulin detemir đã dùng đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ được nuôi bằng sữa mẹ vì insulin detemir là một peptide được tiêu hóa thành các acid amin trong đường tiêu hóa của người. Có thể cần phải điều chỉnh liều insulin ở phụ nữ cho con bú.

Tác động trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc

Khả năng tập trung và phản ứng của bệnh nhân có thể bị suy giảm do hậu quả của hạ đường huyết. Điều này có thể gây ra nguy hiểm trong những tình huống mà những khả năng này có tầm quan trọng đặc biệt (như đang lái xe hay đang vận hành máy móc).

Bệnh nhân nên được nhắc nhở để thận trọng tránh tình trạng hạ đường huyết trong khi lái xe. Điều này

rất quan trọng ở những bệnh nhân đang lái xe hay không nhận biết được những dấu hiệu báo trước của hạ đường huyết hoặc ở những người thường hay bị hạ đường huyết. Cần cần nhắc việc lái xe trong những trường hợp này.

Tác dụng không mong muốn

a. Tóm tắt về các dữ liệu an toàn

Các phản ứng phụ đã quan sát thấy ở bệnh nhân sử dụng Levemir® FlexPen® chủ yếu là do tác dụng dược lý của insulin. Ước tính tổng tỷ lệ phần trăm bệnh nhân điều trị dự kiến sẽ gặp các phản ứng phụ của thuốc là 12%.

Phản ứng phụ đã được báo cáo thường gặp nhất trong quá trình điều trị là hạ đường huyết, xin xem phần c dưới đây.

Theo các nghiên cứu lâm sàng thì hạ đường huyết nặng, được xác định là cần phải có sự can thiệp bên ngoài, xảy ra ở khoảng 6% bệnh nhân điều trị bằng Levemir® FlexPen®.

Các phản ứng tại chỗ tiêm thường gặp hơn khi điều trị bằng Levemir® FlexPen® so với insulin người. Các phản ứng này bao gồm đau, đỏ, nổi mề đay, viêm, bầm tím, sưng và ngứa tại chỗ tiêm. Hầu hết những phản ứng tại chỗ tiêm nhẹ và thoáng qua, nghĩa là chúng thường mất đi khi tiếp tục điều trị trong vài ngày đến vài tuần.

Vào lúc bắt đầu điều trị bằng insulin, có thể xảy ra bất thường về khúc xạ và phù; những phản ứng này thường có tính chất tạm thời. Việc cải thiện nhanh sự kiểm soát glucose huyết có thể liên quan với bệnh đau thần kinh cấp, thường có thể hồi phục. Liệu pháp insulin tăng cường với sự cải thiện đột ngột về kiểm soát đường huyết có thể liên quan với bệnh vồng mạc do đái tháo đường xấu đi tạm thời, trong khi việc cải thiện kiểm soát đường huyết dài hạn làm giảm nguy cơ tiến triển của bệnh vồng mạc do đái tháo đường.

b. Bảng danh mục các phản ứng phụ

Các phản ứng phụ được liệt kê dưới đây dựa trên các dữ liệu lâm sàng và được phân loại theo tần suất và nhóm cơ quan hệ thống của MedDRA. Các nhóm tần suất được xác định theo quy ước sau: Rất thường gặp (≥ 1/10); thường gặp (≥ 1/100 đến <1/10); ít gặp (≥1/1,000 đến < 1/100); hiếm gặp (≥1/10,000 đến < 1/1,000); rất hiếm gặp (< 1/10,000), chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có).

Rối loạn hệ miễn dịch	ít gặp – Phản ứng dị ứng, phản ứng dị ứng tiềm ẩn, nổi mề đay, nổi ban, phát ban*
	Rất hiếm gặp – Phản ứng phản vệ*
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp – Hạ đường huyết*
Rối loạn hệ thần kinh	Hiếm gặp – Bệnh thần kinh ngoại biên (bệnh đau thần kinh)
Rối loạn mắt	ít gặp – Rối loạn khúc xạ
	ít gặp – Bệnh vồng mạc do đái tháo đường
Rối loạn da và mô dưới da	ít gặp – Loạn dưỡng mỡ*
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm	Thường gặp – Phản ứng tại chỗ tiêm
	ít gặp – Phù

Mô tả các phản ứng phụ chọn lọc

Phản ứng dị ứng, phản ứng dị ứng tiềm ẩn, nổi mề đay, nổi ban, phát ban

Phản ứng dị ứng, phản ứng dị ứng tiềm ẩn, nổi mề đay, nổi ban, phát ban ít gặp khi Levemir®

FlexPen® được sử dụng trong liệu pháp điều trị insulin nền-nhanh. Tuy nhiên, khi được sử dụng phối hợp với thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống, 3 nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy tần suất thường gặp (đã quan sát thấy phản ứng dị ứng và phản ứng dị ứng tiềm ẩn là 2,2%).

Phản ứng phản vệ

Sự xuất hiện các phản ứng quá mẫn toàn thân (bao gồm nổi ban toàn thân, ngứa, đổ mồ hôi, rối loạn tiêu hóa, phù mạch thần kinh, khó thở, đánh trống ngực và giảm huyết áp) rất hiếm gặp nhưng có thể đe dọa tính mạng.

Hạ đường huyết

Phản ứng phụ đã được báo cáo thường gặp nhất là hạ đường huyết, có thể xảy ra nếu liều insulin quá cao so với nhu cầu insulin. Hạ đường huyết nặng có thể dẫn đến bất tỉnh và/hoặc co giật và có thể gây ra suy giảm tạm thời hoặc vĩnh viễn chức năng não hoặc thậm chí tử vong. Các triệu chứng của hạ đường huyết thường xuất hiện đột ngột, có thể bao gồm đổ mồ hôi lạnh, da xanh tái và lạnh, mệt mỏi, bồn chồn hoặc run, lo âu, mệt hoặc yếu bất thường, lú lẫn, khó tập trung, buồn ngủ, đói quá mức, thay đổi thị lực, nhức đầu, buồn nôn và đánh trống ngực.

Loạn dưỡng mỡ

Loạn dưỡng mỡ (bao gồm phì đại mô mỡ, teo mô mỡ) có thể xảy ra tại chỗ tiêm. Thay đổi liên tục vị trí tiêm trong một vùng tiêm nhất định làm giảm hoặc phòng ngừa các phản ứng này.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều

Không thể xác định rõ về sự quá liều đối với insulin, tuy nhiên hạ đường huyết có thể phát triển qua các giai đoạn liên tiếp nếu dùng liều quá cao so với nhu cầu của bệnh nhân:

- Giai đoạn hạ đường huyết nhẹ, có thể điều trị bằng cách dùng glucose uống hay các sản phẩm có đường. Vì vậy, bệnh nhân đái tháo đường được khuyến khích mang theo người những sản phẩm có đường.
- Giai đoạn hạ đường huyết nặng, khi bệnh nhân bị bất tỉnh, có thể điều trị bằng tiêm bắp hay tiêm dưới da glucagon (0,5 đến 1 mg) do một người đã được hướng dẫn cách tiêm, hoặc dùng glucose tiêm truyền tĩnh mạch do một nhân viên y tế thực hiện. Phải dùng glucose đường tĩnh mạch, nếu bệnh nhân không đáp ứng với glucagon trong vòng 10-15 phút. Khi bệnh nhân tỉnh lại cần cho dùng thức ăn có chứa carbohydrate để phòng ngừa tái phát.

Các đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc dùng trong bệnh đái tháo đường. Insulin và insulin analogue dạng tiêm, tác dụng kéo dài. Mã ATC: A10AE05.

Cơ chế tác dụng

Levemir® FlexPen® là insulin analogue nền tác dụng kéo dài, hòa tan, có thời gian tác dụng kéo dài được dùng như insulin nền.

Dữ liệu về thời gian tác dụng của Levemir® FlexPen® ít biến thiên hơn đáng kể so với insulin NPH (Neutral Protamine Hagedorn) và insulin glargine. Tác dụng kéo dài của Levemir® FlexPen® là do sự tự kết hợp rất mạnh của các phân tử insulin detemir tại chỗ tiêm và sự gắn kết với albumin thông qua chuỗi bên acid béo. Insulin detemir được phân bố chậm hơn đến các mô đích ngoại vi so với insulin NPH. Cơ chế kéo dài phối hợp này làm cho biểu đồ hấp thu và tác dụng của Levemir® FlexPen® kéo dài hơn so với insulin NPH.

Thời gian tác dụng lên đến 24 giờ tùy thuộc vào liều sử dụng 1 lần hoặc 2 lần mỗi ngày. Nếu dùng 2 lần mỗi ngày, trạng thái ổn định sẽ xảy ra sau 2-3 liều điều trị. Với các liều trong khoảng 0,2-0,4 U/kg, Levemir® FlexPen® đạt hơn 50% hiệu quả tối đa sau 3-4 giờ và kéo dài đến khoảng 14 giờ sau khi tiêm.

Đáp ứng dược lực học tỷ lệ với liều dùng (hiệu quả tối đa, thời gian tác dụng, hiệu lực) được quan sát thấy sau khi tiêm dưới da.

Sự biến thiên của glucose huyết tương lúc đói giữa các ngày thấp hơn khi điều trị bằng Levemir® FlexPen® so với insulin NPH đã được chứng minh trong những thử nghiệm lâm sàng kéo dài.

Các nghiên cứu trên bệnh nhân đái tháo đường tip 2 được điều trị bằng insulin nền phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống đã cho thấy là việc kiểm soát đường huyết (HbA_{1c}) bằng Levemir® FlexPen® tương đương với insulin NPH và insulin glargine và kèm theo tăng cân ít hơn, xin xem Bảng 1.

Bảng 1. Thay đổi về thể trọng sau khi điều trị bằng insulin

Thời gian nghiên cứu	Levemir® FlexPen® 1 lần/ ngày	Levemir® FlexPen® 2 lần/ ngày	Insulin NPH	Insulin glargine
20 tuần	+0,7 kg		+1,6 kg	
26 tuần		+1,2 kg	+2,8 kg	
52 tuần	+2,3 kg	+3,7 kg		+4,0 kg

Trong các thử nghiệm sử dụng liệu pháp phối hợp thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống -insulin, điều trị bằng Levemir® FlexPen® làm giảm 61-65% nguy cơ hạ đường huyết nhẹ về ban đêm so với insulin NPH.

Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã được tiến hành trên những bệnh nhân bị đái tháo đường tip 2 không đạt được mục tiêu với các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống. Thử nghiệm này bắt đầu với thời gian thử nghiệm 12 tuần bằng liraglutid + metformin trong đó 61% đạt được $HbA_{1c} < 7\%$. 39% bệnh nhân không đạt được mục tiêu được chọn ngẫu nhiên dùng bổ sung Levemir® FlexPen® 1 lần/ngày (n=160) hoặc tiếp tục dùng liraglutid + metformin (n=149) trong 52 tuần. Bổ sung thêm Levemir® đã đem đến giảm thêm HbA_{1c} 0.5% và 0.51% (từ 7.6% đến 7.1%) sau 26 và 52 tuần, trong khi không có sự thay đổi nào đối với bệnh nhân dùng liraglutid + metformin (0.02% và 0.01% sau 26 và 52 tuần); sự thay đổi này là có ý nghĩa khi dùng bổ sung thêm Levemir® sau 26 và 52 tuần ($p < 0.0001$). Tỷ lệ bệnh nhân đạt được mục tiêu $HbA_{1c} < 7\%$ cao hơn khi thêm Levemir® so với dùng liraglutid + metformin sau 26 tuần (43,1% so với 16,8%; $p < 0.0001$) và sau 52 tuần (51,9% so với 21,5%; $p < 0.0001$). Không có các cơn hạ đường huyết nặng. Các cơn hạ đường huyết nhẹ (bệnh nhân/năm) cao hơn khi bổ sung thêm Levemir® so với chỉ dùng liraglutid + metformin sau 26 tuần (0,286 so với 0,029; $p = 0.0037$) và sau 52 tuần (0,228 so với 0,034; $p = 0.0011$). Khi bổ sung Levemir® FlexPen® vào liraglutid, lợi ích của liraglutid về cân nặng được duy trì, sau 26 tuần sự thay đổi về cân nặng khi bổ sung thêm Levemir® và dùng liraglutid + metformin là -0,16kg so với -0,95% ($p = 0.0283$) và sau 52 tuần là -0,05 kg so với -1,02 kg ($p = 0.0416$).

Một thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên được tiến hành trong 26 tuần để nghiên cứu về hiệu quả và độ an toàn của việc sử dụng thêm liraglutid so với nhóm bệnh nhân giả được bị đái tháo đường tip 2 chưa được kiểm soát hiệu quả bằng insulin nền có hoặc không có metformin. Liều của insulin được giảm đi 20% đối với bệnh nhân có chỉ số $HbA_{1c} \leq 8,0\%$ để giảm thiểu nguy cơ hạ đường huyết. Tiếp theo đó bệnh nhân được chuẩn độ liều insulin tăng dần sao cho không cao hơn liều ngẫu nhiên trước đó. Levemir® là insulin nền được dùng cho 33% bệnh nhân (n=147) (97,3% sử dụng metformin). Trong số các bệnh nhân đó, nhóm có sử dụng thêm liraglutid kết quả giảm đáng kể chỉ số HbA_{1c} so với nhóm giả được không thêm liraglutid (6,93 % so với 8,24%), giảm đáng kể chỉ số đường huyết lúc đói (7,20 mmol/l so với 8,13 mmol/l) và giảm đáng kể cân nặng (3,37 kg so với 0,43 kg). Các giá trị cơ bản cho các thông số này là tương tự giữa 2 nhóm. Quan sát thấy tỉ lệ các cơn hạ đường huyết không đáng kể là tương đương và không có cơn hạ đường huyết nghiêm trọng nào xảy ra ở cả hai nhóm.

Trong các thử nghiệm dài hạn (≥ 6 tháng) ở những bệnh nhân đái tháo đường tip 1 được dùng liệu pháp điều trị insulin nền-nhanh, glucose huyết tương lúc đói được cải thiện với Levemir® FlexPen® so với insulin NPH. Việc kiểm soát đường huyết (HbA_{1c}) bằng Levemir® FlexPen® tương đương với insulin NPH, với nguy cơ hạ đường huyết về ban đêm thấp hơn và không kèm theo tăng cân. Trong các thử nghiệm lâm sàng sử dụng liệu pháp điều trị insulin nền-nhanh, tỷ lệ chung về hạ huyết áp với Levemir® FlexPen® và insulin NPH là tương đương. Phân tích hạ đường huyết về ban đêm ở những bệnh nhân đái tháo đường tip 1 cho thấy nguy cơ hạ huyết áp nhẹ về ban đêm thấp hơn đáng kể (có thể tự điều trị và được xác nhận bởi glucose huyết mao mạch ít hơn 2,8 mmol/l hoặc 3,1 mmol/l nếu được thể hiện dưới dạng glucose huyết tương) so với insulin NPH, trong khi không thấy có sự khác biệt ở bệnh nhân đái tháo đường tip 2. Dữ liệu glucose về ban đêm khi dùng Levemir® FlexPen® bằng phẳng và ổn định hơn so với insulin NPH, dẫn đến nguy cơ hạ đường huyết về ban đêm thấp hơn.

Sự phát triển kháng thể đã được quan sát thấy khi sử dụng Levemir® FlexPen®. Tuy nhiên, điều này dường như không có bất kỳ ảnh hưởng nào lên việc kiểm soát đường huyết.

Phụ nữ có thai

Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, các phụ nữ mang thai bị bệnh đái tháo đường tip 1 (n = 310) được dùng liệu pháp điều trị nền-nhanh, nhóm Levemir® FlexPen® (n = 152) được so sánh với insulin NPH (n = 158) phối hợp với insulin aspart là insulin theo bữa ăn. Levemir® FlexPen® cho thấy không kém hơn so với insulin NPH theo HbA_{1c} được đo vào tuần thai thứ 36. HbA_{1c} trung bình trong suốt thời kỳ mang thai là tương đương trên các đối tượng ở nhóm Levemir® FlexPen® và insulin NPH. Mục tiêu $HbA_{1c} \leq 6,0\%$ ở cả hai thời điểm là tuần thai thứ 24 và 36 đã đạt được là 41% trên các đối tượng ở nhóm Levemir® và 32% ở nhóm insulin NPH. Vào tuần thai thứ 24 và 36, glucose huyết tương lúc đói (FPG) trung bình thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm Levemir® FlexPen® so với nhóm insulin NPH. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm điều trị bằng Levemir® FlexPen® và insulin NPH về tỷ lệ các cơn hạ đường huyết trong thời kỳ mang thai. Tần suất chung về các phản ứng phụ ở người mẹ trong thai kỳ là tương đương đối với các nhóm điều trị bằng Levemir® FlexPen® và insulin NPH; tuy nhiên đã ghi nhận một tần suất các phản ứng phụ nghiêm trọng trong thời kỳ mang thai cao hơn về số lượng ở người mẹ (61 (40%) so với 49 (31%)) và ở con trong thời kỳ mang thai và sau khi sinh (36 (24%) so với 32 (20%)) đối với Levemir® FlexPen® so với insulin NPH. Số trẻ sinh ra còn sống ở người phụ nữ có thai sau khi được chọn ngẫu nhiên là 50 (83%) đối với Levemir® FlexPen® và 55 (89%) đối với insulin NPH. Tần suất trẻ em bị dị tật bẩm sinh là 4 (5%) ở nhóm Levemir® FlexPen® và 11 (7%) ở nhóm insulin NPH. Trong đó, 3 trẻ em (4%) ở nhóm Levemir® FlexPen® và 3 trẻ em (2%) ở nhóm insulin NPH có dị tật lớn.

Nhóm bệnh nhân nhi

Hiệu quả và tính an toàn của Levemir® FlexPen® đã được nghiên cứu đến 12 tháng trong 3 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng ở thiếu niên và trẻ em đái tháo đường tip 1 từ 1 tuổi trở lên (tổng số n = 1.045); các nghiên cứu bao gồm tổng số 167 trẻ em 1-5 tuổi. Cả 3 thử nghiệm đã cho thấy là sự kiểm soát đường huyết (HbA_{1c}) bằng Levemir® FlexPen® tương đương so với insulin NPH và insulin degludec khi dùng liệu pháp điều trị insulin nền-nhanh. Trong thử nghiệm so sánh Levemir® FlexPen® và insulin degludec, tỷ lệ của cơn tăng đường huyết có nhiễm ceton cao hơn đáng kể ở Levemir® FlexPen®, là 1,09 và 0,68 cho bệnh nhân điều trị 1 năm. Một tỷ lệ thấp hạ đường huyết về ban đêm (dựa trên số đo glucose huyết tương tự theo dõi - SMPG) và tăng cân ít hơn (điểm độ lệch chuẩn (SD), cân nặng điều chỉnh theo giới và tuổi) với insulin detemir so với insulin NPH. Một thử nghiệm đã được mở rộng thêm 12 tháng (tổng số dữ liệu điều trị trong 24 tháng) để đánh giá sự hình thành kháng thể sau khi điều trị dài hạn bằng Levemir® FlexPen®. Sau khi tăng kháng thể kháng insulin trong năm đầu tiên, kháng thể kháng insulin giảm trong năm thứ hai xuống một mức độ hơi cao hơn mức trước khi thử nghiệm. Các kết quả cho thấy sự phát triển kháng thể không có ảnh hưởng bất lợi đến sự kiểm soát đường huyết và liều insulin detemir.

Dữ liệu hiệu quả và an toàn dành cho bệnh nhân là thanh thiếu niên bị đái tháo đường típ 2 được ngoại suy từ dữ liệu dành cho bệnh nhân là trẻ em, thanh thiếu niên và người trưởng thành bị đái tháo đường típ 1 và bệnh nhân là người lớn bị tiểu đường típ 2. Kết quả hỗ trợ việc sử dụng Levemir® FlexPen® cho bệnh nhân thanh thiếu niên bị đái tháo đường típ 2.

Các đặc tính dược động học

Hấp thu

Nồng độ cao nhất trong huyết thanh đạt được trong khoảng 6 - 8 giờ sau khi tiêm. Khi sử dụng 2 lần/ngày, nồng độ huyết thanh ở trạng thái ổn định đạt được sau khi tiêm 2-3 liều. Tính biến thiên về độ hấp thu trên cùng bệnh nhân của Levemir® FlexPen® thấp hơn các chế phẩm insulin nền khác.

Phân bố

Thể tích phân bố biểu kiến của Levemir® FlexPen® (khoảng 0,1 lít/kg) cho thấy phần lớn insulin detemir lưu thông trong máu. Các kết quả nghiên cứu về sự gắn kết với protein *in vitro* và *in vivo* cho thấy không có tương tác liên quan ảnh hưởng về lâm sàng giữa insulin detemir và các acid béo hoặc các thuốc gắn kết protein khác.

Chuyển hóa

Sự thoái biến Levemir® FlexPen® tương đương như với insulin người; tất cả các chất chuyển hóa được tạo thành đều không có hoạt tính.

Thải trừ

Thời gian bán hủy cuối sau khi tiêm dưới da được xác định bởi tốc độ hấp thu từ mô dưới da. Thời gian bán hủy cuối trong khoảng 5 - 7 giờ tùy thuộc vào liều dùng.

Sự tuyến tính

Tính tỷ lệ với liều dùng về các nồng độ trong huyết thanh (nồng độ tối đa, mức độ hấp thu) được quan sát thấy sau khi tiêm dưới da trong phạm vi liều điều trị. Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng giữa các giới về các đặc tính dược động học của Levemir® FlexPen®. Không quan sát thấy tương tác được động học hoặc được lực học giữa liraglutid và Levemir® FlexPen® khi dùng liều đơn Levemir® FlexPen® 0,5 U/kg với liraglutid 1,8 mg ở trạng thái ổn định trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Các đặc tính dược động học của Levemir® FlexPen® đã được nghiên cứu ở trẻ nhỏ (1- 5 tuổi), trẻ em (6-12 tuổi) và thiếu niên (13-17 tuổi) và so sánh với người lớn bị đái tháo đường típ 1. Không có sự khác biệt trên lâm sàng về các đặc tính dược động học giữa trẻ nhỏ, trẻ em, thiếu niên và người trưởng thành. Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về các đặc tính dược động học của Levemir® FlexPen® giữa người cao tuổi và người trẻ hoặc giữa người suy thận hay suy gan với người khỏe mạnh.

Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các thử nghiệm *in vitro* về các dòng tế bào người nghiên cứu sự gắn kết với các vị trí thụ thể insulin và IGF-1 cho thấy là insulin detemir có ái lực giảm

đối với cả 2 thụ thể cũng như giảm hiệu quả trên sự phát triển tế bào so với insulin người. Các dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt đối với người dựa trên những nghiên cứu thường quy về dược lý an toàn, độc tính liều nhắc lại, độc tính gen, khả năng gây ung thư hoặc độc tính đối với sinh sản.

Các đặc tính của thuốc

Danh mục tá dược

Glycerol, phenol, metacresol, kẽm acetat, dinatri phosphat dihydrat, natri chlorid, acid hydrochloric (để điều chỉnh pH), natri hydroxid (để điều chỉnh pH) và nước pha tiêm.

Tương kỵ

Những chất thêm vào Levemir® FlexPen® có thể gây thoái biến insulin detemir, như các thuốc chứa thiol hoặc sulfites. Levemir® FlexPen® không được pha vào dịch truyền. Thuốc này không được pha trộn với các thuốc khác.

Hạn dùng

30 tháng kể từ ngày sản xuất.

Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Trước khi mở nắp: Bảo quản trong tủ lạnh (2°C - 8°C). Để xa bộ phận làm lạnh. Không để đông lạnh. Đậy nắp FlexPen® để tránh ánh sáng. Levemir® FlexPen® phải được bảo vệ tránh nguồn nhiệt và ánh sáng quá mức.

Trong quá trình sử dụng hoặc mang theo dự phòng: Bảo quản dưới 30°C. Có thể bảo quản trong tủ lạnh (2°C - 8°C). Sử dụng trong vòng 6 tuần. Không để đông lạnh.

Để xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

Không dùng Levemir® FlexPen® quá hạn sử dụng đã in trên bao bì.

Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói

Ống thuốc (thủy tinh loại 1) chứa 3 ml dung dịch với một piston (bromobutyl) và một nút chặn (bromobutyl/polyisoprene) chứa trong bút tiêm bơm sẵn thuốc đa liều dùng hết thuốc rồi bỏ làm bằng polypropylene trong một hộp carton.

Quy cách đóng gói: Hộp 5 bút tiêm bơm sẵn thuốc x 3 ml.

Thận trọng đặc biệt khi hủy bỏ và thao tác khác

Không được cho người khác sử dụng chung kim và Levemir® FlexPen®. Không được bơm thuốc vào lại ống thuốc.

Không được sử dụng Levemir® FlexPen® nếu dung dịch không trong suốt và không màu.

Không được sử dụng Levemir® FlexPen® đã bị đông lạnh.

Nên khuyến bệnh nhân hủy kim cẩn thận sau mỗi lần tiêm.

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc

21/11/2017

Sản xuất bởi

Novo Nordisk A/S

Novo Allé,

DK-2880 Bagsvaerd, Đan Mạch

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CHO BỆNH NHÂN

Không được dùng Levemir® FlexPen®

- ▶ **Nếu bạn bị dị ứng (quá mẫn)** với insulin detemir hay bất kỳ tá dược nào của Levemir® FlexPen®.
- ▶ **Nếu bạn nghi ngờ bắt đầu bị hạ đường huyết** (đường huyết thấp).
- ▶ **Trong bơm truyền insulin.**
- ▶ **Nếu bút FlexPen® bị rơi, bị hư hỏng hoặc bị vỡ.**
- ▶ **Nếu bút không được bảo quản đúng hoặc bị đông lạnh.**
- ▶ **Nếu insulin không là dung dịch trong suốt và không màu.**
- ▶ **Sau ngày hết hạn đã ghi trên nhãn và hộp Levemir® FlexPen® sau chữ “Expiry”**

Trước khi sử dụng Levemir® FlexPen®

- ▶ **Kiểm tra nhãn để đảm bảo** đúng loại insulin.
- ▶ **Luôn sử dụng kim mới** cho mỗi lần tiêm để ngăn ngừa sự nhiễm bẩn.
- ▶ **Không được cho người khác sử dụng chung kim và Levemir® FlexPen®.**

Cách dùng

Levemir® FlexPen® dùng tiêm dưới da. Không bao giờ được tiêm insulin trực tiếp vào tĩnh mạch hoặc vào cơ (tiêm bắp). Với mỗi lần tiêm, thay đổi vị trí tiêm trong một vùng da nhất định mà bạn sử dụng. Điều này có thể làm giảm nguy cơ bị sưng hoặc vết lõm da. Vị trí tốt nhất để bạn tự tiêm là: mặt trước đùi, phần trước vùng thắt lưng (bụng) hoặc phía trên cánh tay. Bạn nên kiểm tra glucose huyết thường xuyên.

Cách sử dụng Levemir® FlexPen®

Đọc và tuân theo hướng dẫn sử dụng Levemir® FlexPen® đi kèm một cách cẩn thận.