

MONOGRAPHIE

Levemir[®] (insuline détémir)

Levemir[®] Penfill[®] à 100 U/mL, solution pour injection en cartouche

Solution pour injection

Norme interne

Agent antidiabétique

Novo Nordisk Canada Inc.
300 – 2680, avenue Skymark
Mississauga (Ontario)
Canada
L4W 5L6

Date d'approbation :
24 octobre 2008

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ. | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| DESCRIPTION..... | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 8 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 15 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 16 |
| HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE..... | 18 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 18 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 22 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 23 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 24 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 24 |
| ESSAIS CLINIQUES | 25 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 32 |
| TOXICOLOGIE | 35 |
| RÉFÉRENCES | 39 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 41 |

Levemir®

(insuline détémir)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Ingrédients non médicinaux cliniquement importants |
|-----------------------|-------------------------------------|--|
| sous-cutanée | solution pour injection 100 U/mL | Phosphate disodique dihydraté, glycérol, métacrésol, phénol, chlorure de sodium, acétate et eau pour injection. De l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être ajoutés pour ajuster le pH. |

DESCRIPTION

Levemir® (insuline détémir) est une solution stérile, injectable d'insuline détémir. L'insuline détémir est un analogue basal de l'insuline à action prolongée, d'une durée pouvant atteindre 24 heures. Elle est produite par un processus qui comprend l'expression de l'ADN recombiné dans *Saccharomyces cerevisiae* suivie d'une modification chimique.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Levemir® (insuline détémir) est indiqué pour :

- Le traitement des patients adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ayant besoin d'insuline (basale) à action prolongée pour le contrôle de l'hyperglycémie.
- Le traitement des patients pédiatriques atteints de diabète de type 1 ayant besoin d'insuline (basale) à action prolongée pour le contrôle de l'hyperglycémie. L'innocuité et l'efficacité de **Levemir®** n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 6 ans.
- Le traitement du diabète de type 2 en association avec des antidiabétiques oraux [la metformine, des sulfonyles ou une thiazolidinedione] chez les patients adultes dont le contrôle métabolique est inadéquat avec des antidiabétiques oraux seuls.

Levemir® est aussi recommandé en association avec une insuline prandiale de courte durée ou à action rapide.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients ayant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du récipient. Pour la liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.

Levemir[®] (insuline détémir) est contre-indiqué durant les épisodes d'hypoglycémie (voir HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus courant de l'insuline, y compris *Levemir*[®].

Une posologie inadéquate ou un arrêt du traitement, en particulier chez les patients atteints de diabète de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. En général, les premiers symptômes d'hyperglycémie apparaissent de façon progressive, en quelques heures ou en quelques jours, et comprennent : soif, mictions plus fréquentes, nausée, vomissements, somnolence, sécheresse et rougeur cutanées, sécheresse buccale, perte d'appétit et odeur acétonique de l'haleine. Dans le diabète de type 1, les épisodes hyperglycémiques non traités finissent par entraîner une acidocétose diabétique, potentiellement mortelle.

Les maladies concomitantes, en particulier les infections et les états fébriles, font généralement augmenter les besoins en insuline du patient.

En cas de changement de type ou de marque d'insuline, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical. Les changements de concentration, de marque (fabriquant), de type, d'origine (animale, humaine ou analogue de l'insuline humaine) ou de méthode de fabrication (ADN recombinant ou insuline d'origine animale) peuvent nécessiter un changement de dose. Les patients qui passent à *Levemir*[®] (insuline détémir) pourraient devoir modifier leur posologie par rapport à leur insuline habituelle. Si un ajustement de la posologie s'avère nécessaire, il pourra être effectué dès la première dose ou pendant les premières semaines ou les premiers mois.

Levemir[®] ne doit pas être administré par voie intraveineuse, car il pourrait causer une hypoglycémie grave.

Levemir[®] ne doit pas être utilisé avec les pompes à perfusion d'insuline.

L'absorption après une administration intramusculaire est plus rapide et plus importante que celle suivant une administration sous-cutanée.

L'insuline peut causer une rétention sodique et de l'œdème, surtout lorsque l'intensification de l'insulinothérapie permet d'améliorer un mauvais contrôle métabolique antérieur.

Lorsque **Levemir**[®] est utilisé en association avec des antidiabétiques oraux [metformine, sulfonylurées ou thiazolidinedione], se reporter aux monographies respectives des antidiabétiques oraux pour les mises en garde et les précautions.

Mélange avec d'autres insulines

Levemir[®] ne doit pas être mélangé à une autre insuline injectable.

En cas de mélange de **Levemir**[®] avec d'autres préparations d'insuline, le profil d'action de l'un ou des deux composants sera modifié. Mélanger **Levemir**[®] avec un analogue de l'insuline à action très rapide, tel que NovoRapid[®] (insuline asparte), génère un profil d'action présentant un effet maximal retardé et plus faible qu'avec des injections séparées.

Hypoglycémie

Comme pour les autres insulines, l'effet indésirable le plus courant de l'insulinothérapie par **Levemir**[®] est l'hypoglycémie.

Comme avec toute préparation d'insuline, des réactions hypoglycémiques peuvent être associées à l'administration de **Levemir**[®]. Dans certaines conditions, telles que diabète de longue date, neuropathie diabétique, prise de médicaments comme des bêta-bloquants ou intensification du contrôle du diabète, les symptômes précoces avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être différents ou moins prononcés.

Une hypoglycémie peut se manifester lorsque la dose d'insuline est trop élevée par rapport au besoin en insuline (voir EFFETS INDÉSIRABLES et HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

L'omission d'un repas ou l'exécution d'un exercice physique intense et imprévu peuvent causer une hypoglycémie.

Il est recommandé à tous les patients diabétiques de surveiller leur glycémie.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – TOXICOLOGIE.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Insuffisance hépatique : Comme dans toutes les insulinothérapies, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de **Levemir**[®] chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Système immunitaire

Réaction allergique locale : Comme pour toute insulinothérapie, des réactions peuvent se produire au site d'injection et se traduire par une douleur, des démangeaisons, de l'urticaire, une enflure ou de l'inflammation. Une rotation continue du site d'injection dans une région donnée peut contribuer à réduire et à prévenir ces réactions. Ces réactions se résorbent habituellement en quelques jours ou quelques semaines. Dans de rares cas, les réactions au site d'injection nécessitent l'arrêt du traitement avec **Levemir**[®].

Réaction allergique systémique : Les réactions allergiques systémiques surviennent rarement dans le cadre d'une insulinothérapie. Elles peuvent se traduire par une éruption cutanée généralisée (avec prurit), un essoufflement, une respiration sifflante et une chute de la tension artérielle. Les cas graves d'allergie généralisée, dont le choc anaphylactique, peuvent mettre la vie en danger.

L'administration d'insuline peut entraîner la formation d'anticorps dirigés contre l'insuline. Une corrélation positive entre la dose de **Levemir**[®] (insuline détémir) administrée et la formation d'anticorps spécifiques de l'insuline détémir a été observée lors d'essais cliniques, sans toutefois que le taux d'HbA_{1C} ne semble affecté. Les effets à long terme de ces anticorps sur le contrôle glycémique sont à l'étude (voir PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES).

Fonction rénale

Insuffisance rénale : Comme dans toutes les insulinothérapies, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de **Levemir**[®] chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune expérience clinique n'a été menée avec **Levemir**[®] chez les femmes enceintes ou celles qui allaitent. Cependant, des études sur la reproduction animale n'ont pas révélé de différence entre **Levemir**[®] et l'insuline humaine en ce qui concerne l'embryotoxicité et la tératogénicité.

En général, il est recommandé d'intensifier le contrôle et la surveillance de la glycémie des femmes diabétiques tout au long de leur grossesse de même que celles qui envisagent de devenir enceintes. Habituellement, les besoins en insuline chutent au cours du premier trimestre pour ensuite augmenter durant les deux trimestres suivants. Dans la plupart des

cas, les besoins en insuline après l'accouchement reviennent rapidement aux valeurs antérieures à la grossesse.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si **Levemir**[®] passe dans le lait maternel humain en quantité notable. C'est pourquoi il faut faire preuve de prudence lorsque **Levemir**[®] est administré à une mère qui allaite. Les patientes diabétiques qui allaitent peuvent devoir ajuster leur dose d'insuline, leur régime alimentaire ou les deux.

Gériatrie

Aucune différence cliniquement pertinente de la pharmacocinétique de **Levemir**[®] n'a été observée entre les sujets jeunes et âgés.

Comme c'est le cas avec toutes les insulines, il est nécessaire d'intensifier la surveillance de la glycémie et d'individualiser la posologie de l'insuline détémir des patients âgés et des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Pédiatrie

Les propriétés pharmacocinétiques de **Levemir**[®] ont été étudiées chez des enfants (de 6 à 12 ans) et des adolescents (de 13 à 17 ans), puis comparées à celles d'adultes atteints de diabète de type 1. Les propriétés pharmacocinétiques étaient semblables dans les trois groupes. L'efficacité et l'innocuité de **Levemir**[®] ont été démontrés chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans. Aucune donnée sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité chez les patients pédiatriques n'est disponible pour appuyer des conseils posologiques pour les enfants de moins de 6 ans.

Surveillance et examens de laboratoire

Comme dans toute insulinothérapie, la réponse thérapeutique à **Levemir**[®] doit être surveillée au moyen de tests glycémiques périodiques. L'hémoglobine glycosylée doit être mesurée tous les 3 ou 4 mois chez tous les patients insulinotraités.

Renseignements aux patients

Les patients doivent être informés des avantages et des inconvénients possibles d'un traitement par **Levemir**[®] (insuline détémir), y compris des effets secondaires possibles. Les patients doivent également se voir offrir un enseignement continu et des conseils sur les insulinothérapies, le choix de dispositifs d'administration, la prise en charge de leur mode de vie, l'autosurveillance, les complications d'une insulinothérapie, le moment d'administration de la dose, l'utilisation des dispositifs d'injection et l'entreposage de l'insuline.

Pour optimiser le contrôle glycémique, il faut envisager la nécessité d'une autosurveillance régulière de la glycémie pendant le traitement par **Levemir**[®].

Les patientes doivent être informées de la nécessité de discuter avec leur médecin de leur grossesse ou de leur intention de devenir enceinte.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le profil d'innocuité de **Levemir**[®] (insuline détémir) observé dans les essais cliniques est similaire à celui signalé pour les insulines humaines produites par Novo Nordisk.

Les effets indésirables observés chez les patients traités par **Levemir**[®] sont le plus souvent liés à la dose et sont dus à l'effet pharmacologique de l'insuline. L'hypoglycémie est un effet indésirable courant. Elle peut se produire lorsque la dose administrée est trop importante par rapport au besoin en insuline. Les études cliniques montrent qu'une hypoglycémie majeure, définie comme nécessitant l'intervention d'une tierce personne, survient chez environ 6 % des patients adultes traités par **Levemir**[®]. Une hypoglycémie grave peut entraîner une perte de conscience ou des convulsions, et causer une altération transitoire ou définitive de la fonction cérébrale, voire le décès.

Des réactions au site d'injection sont observées plus souvent pendant un traitement par **Levemir**[®] que durant un traitement par l'insuline humaine. Elles comprennent rougeur, inflammation, ecchymose, enflure et démangeaisons au site d'injection. La plupart des réactions au site d'injection sont mineures et transitoires, c'est-à-dire qu'elles disparaissent normalement en quelques jours ou quelques semaines malgré la poursuite du traitement.

Effets indésirables chez les patients adultes et pédiatriques

Le pourcentage total de patients adultes traités par **Levemir**[®] susceptibles de présenter des effets indésirables est estimé à 12 %. Lors de l'essai clinique effectué auprès de sujets pédiatriques âgés de 6 à 17 ans, des effets indésirables ont été signalés pour 9,5 % des patients traités par **Levemir**[®].

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables du médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux rapportés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés des essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et pour en estimer la fréquence.

L'innocuité de **Levemir**[®] a été évaluée auprès de 3 747 sujets traités pour un diabète de type 1 ou de type 2 : 518 dans des essais pharmacologiques, 195 dans des essais de courte

durée et 3 034 dans des essais de moyenne ou de longue durée (y compris les études 1385, 1372 et 1379). De plus, 862 sujets ont été exposés à **Levemir**[®] au cours de trois études de phase 3 (de moyenne ou de longue durée) dans lesquelles **Levemir**[®] était utilisé en appoint à des antidiabétiques oraux chez des sujets ayant un diabète de type 2 (données résumées ci-dessous).

Au cours d'essais cliniques contrôlés, 1,7 % des sujets prenant **Levemir**[®] et 1,1 % des sujets prenant un traitement de comparaison (principalement l'insuline NPH) ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables.

Au cours d'essais cliniques contrôlés, les effets indésirables signalés chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de diabète de type 1 étaient semblables à ceux observés chez les patients adultes. Toutefois, la fréquence générale des épisodes d'hypoglycémie majeure exigeant l'aide d'une autre personne était plus élevée chez ce groupe d'âge (16 % avec **Levemir**[®] et 20 % avec l'insuline NPH). Seulement quelques-uns de ces épisodes ont été signalés comme étant des effets indésirables. Les effets indésirables graves signalés suite à l'utilisation de **Levemir**[®] et de l'insuline NPH chez les sujets pédiatriques (sans tenir compte de la corrélation avec les produits de l'étude) comprenaient : gastro-entérite (2,2 % vs 0 %), fractures osseuses (0,9 % vs 0 %), cétose (1,3 % vs 1,9 %), blessure accidentelle (0,4 % vs 1,7 %) et convulsions (0,9 % dans les deux groupes).

Effets indésirables graves en relation possible ou probable avec le médicament à l'étude

Aucun effet indésirable grave ayant une relation possible ou probable avec le médicament à l'étude n'a été signalé chez ≥ 1 % des sujets prenant **Levemir**[®] ou l'insuline NPH.

Dans des essais cliniques comparatifs, les effets indésirables graves ci-dessous, ayant une relation possible ou probable avec le médicament à l'étude, ont été signalés à une incidence inférieure à 1 % pour **Levemir**[®] et l'insuline NPH (chez plus de 1 sujet, à une fréquence plus élevée avec **Levemir**[®] qu'avec l'insuline NPH).

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyperglycémie.

Effets indésirables sans égard à leur relation avec le médicament à l'étude

Tableau 1 – Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des sujets sous **Levemir**[®] ou insuline NPH, sans égard à leur relation avec le médicament à l'étude

| Classe de système d'organes | Levemir [®] n = 3 747 (%) | Insuline NPH n = 2 084 (%) |
|---|---|----------------------------------|
| Troubles du système respiratoire | | |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 16,4 | 16,3 |

| Classe de système d'organes | Levemir® n = 3 747 (%) | Insuline NPH n = 2 084 (%) |
|--|------------------------------|----------------------------------|
| Pharyngite | 5,2 | 5,3 |
| Bronchite | 2,4 | 2,1 |
| Rhinite | 2,2 | 2,4 |
| Sinusite | 2,0 | 2,1 |
| Toux | 2,0 | 1,8 |
| Troubles du système nerveux central ou périphérique | | |
| Céphalée | 16,0 | 14,5 |
| Étourdissements | 1,8 | 0,9 |
| Troubles du système digestif | | |
| Douleurs abdominales | 4,2 | 3,0 |
| Diarrhée | 3,2 | 4,2 |
| Nausée | 3,0 | 2,6 |
| Gastro-entérite | 3,4 | 3,1 |
| Vomissements | 1,9 | 2,1 |
| Mal de dent | 1,5 | 1,6 |
| Dyspepsie | 1,2 | 1,8 |
| Organisme entier – troubles généraux | | |
| Symptômes pseudo-grippaux | 5,4 | 5,4 |
| Douleurs dorsales | 3,3 | 3,0 |
| Fatigue | 1,5 | 0,9 |
| Fièvre | 1,4 | 1,2 |
| Douleurs | 1,2 | 0,9 |
| Troubles du système musculo-squelettique | | |
| Arthralgie | 1,9 | 1,9 |
| Douleurs osseuses | 1,0 | 1,3 |
| Myalgie | 0,7 | 1,4 |
| Troubles des mécanismes de défense | | |
| Infection virale | 2,0 | 2,2 |
| Infection | 1,2 | 1,4 |
| Troubles de la vue | | |
| Trouble de la rétine | 2,4 | 2,4 |
| Conjonctivite | 0,7 | 1,1 |

| Classe de système d'organes | Levemir® n = 3 747 (%) | Insuline NPH n = 2 084 (%) |
|--|------------------------------|----------------------------------|
| Termes secondaires | | |
| Blessure accidentelle | 3,0 | 3,2 |
| Autres manifestations | 1,1 | 0,0 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | |
| Hypoglycémie | 1,4 | 0,8 |
| Troubles au site d'administration | | |
| Réaction au site d'injection | 1,7 | 0,6 |
| Troubles du système urinaire | | |
| Infection urinaire | 1,5 | 1,3 |
| Troubles cardiovasculaires généraux | | |
| Hypertension | 0,8 | 1,0 |
| Troubles du système de reproduction féminin | | |
| Dysménorrhée | 1,1 | 0,9 |

Effets indésirables signalés dans les essais sur *Levemir*® en association avec des antidiabétiques oraux

Trois études de phase 3, de moyenne ou longue durée (NN304-1632, NN304-1373 et NN304-1530) ont été menées sur l'utilisation de *Levemir*® comme traitement d'appoint à des antidiabétiques oraux chez les sujets ayant un diabète de type 2. La réponse thérapeutique à *Levemir*® a été comparée à celle de l'insuline NPH ou de l'insuline glargine. Un total de 862 sujets ayant un diabète de type 2 ont été exposés à *Levemir*® au cours de ces trois études. Le pourcentage de sujets ayant signalé des effets indésirables était de 56 % pour l'insuline détémir, de 49 % pour l'insuline NPH et de 80 % pour l'insuline glargine. La majorité des effets indésirables étaient légers. Au total, 3 % des sujets se sont retirés de l'étude en raison d'effets indésirables : 4 % dans le groupe sous *Levemir*®, 2 % dans le groupe sous insuline NPH et 4 % dans le groupe sous insuline glargine.

Les effets indésirables les plus fréquents à *Levemir*® étaient des infections des voies respiratoires supérieures et des céphalées. Concernant les effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des sujets, les seuls effets signalés plus souvent avec *Levemir*® qu'avec un traitement de comparaison étaient les troubles au site d'injection, la cystite et l'hyperhidrose.

Les seuls effets indésirables ayant une relation possible ou probable qui ont été signalés chez ≥ 1 % des sujets étaient les suivants : céphalée (tous les groupes de traitement), troubles au site d'injection (groupes de l'insuline détémir et de l'insuline NPH), et

œdème périphérique, hypoglycémie et étourdissements (groupe de l'insuline glargine).

Aucun effet indésirable grave n'a été signalé chez ≥ 1 % des sujets dans les groupes recevant **Levemir**[®] ou l'insuline NPH. Dans le groupe recevant l'insuline glargine, les effets indésirables graves signalés chez ≥ 1 % des sujets étaient les suivants : maladie coronarienne, lithiase biliaire, hypoglycémie, troubles cérébrovasculaires et douleurs thoraciques.

Effets indésirables rarement observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

De plus, les effets indésirables ci-dessous ont été signalés à une incidence inférieure à 1 % pour **Levemir**[®] et l'insuline NPH dans le cadre d'essais cliniques comparatifs (chez plus de 1 sujet, à une fréquence plus élevée avec **Levemir**[®] qu'avec l'insuline NPH), sans égard à leur relation avec le médicament.

Troubles du système respiratoire : pneumonie, laryngite, asthme, trachéite, trouble respiratoire et œdème pulmonaire.

Troubles du système nerveux central ou périphérique : migraine, tremblements, hypertonie, névralgie, dysphonie, hyperkinésie, hyporéflexie, syndrome du canal carpien, hyperesthésie et paralysie.

Troubles du système digestif : gastrite, constipation, trouble dentaire, gingivite, trouble gastro-intestinal (sans autre précision), hémorroïdes, sécheresse de la bouche, colite, reflux gastro-œsophagien, caries dentaires aggravées, dysphagie, hémorragie rectale, syndrome du côlon irritable et mucosité (sans autre précision).

Organisme entier – troubles généraux : réaction allergique (choc anaphylactique), réaction possiblement allergique, céphalée, asthénie, bouffées de chaleur, syncope, syndrome du canal carpien, rigidité du cou, élargissement de l'abdomen, douleur thoracique rétrosternale, état aggravé, œdème facial, œdème buccal et mort subite.

Troubles du système musculo-squelettique : arthrose, fracture osseuse, trouble du tendon, douleurs dorsales, sciatique, ostéoporose, ténosynovite, torticolis et faiblesse musculaire.

Troubles des mécanismes de défense : abcès, rhinite, otite moyenne et infection parasitaire.

Troubles de la vue : vision anormale, douleur oculaire, infection oculaire, anomalie oculaire, kératite, ulcération cornéenne, hémorragie oculaire et hémorragie rétinienne.

Troubles de la peau et des annexes cutanées : trouble cutané, prurit, sueurs accrues, eczéma, ulcération cutanée, onychomycose, hypertrophie cutanée, acné, réaction de photosensibilité, peau sèche, alopecie, éruption bulleuse, eczéma de contact, dermatite,

peau moite et froide, dermatite lichénoïde, kyste pinolidal, changement de couleur de la peau, otite externe et verrues.

Termes secondaires : autres manifestations, morsure, empoisonnement alimentaire, erreur de médication, varicelle et évaluation en cours.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, coma hypoglycémique, hyperlipémie, goutte, soif, perte pondérale, diabète aggravé, hyperkaliémie, xérophtalmie et coma diabétique.

Troubles au site d'administration : hématome au site d'injection, inflammation au site d'injection, cellulite et blessure causée par l'aiguille.

Troubles mentaux : anxiété, somnolence, confusion, anorexie, labilité émotionnelle et pensée anormale.

Troubles du système urinaire : douleur rénale, albuminurie, hématurie, polyurie, anomalie de la fonction rénale glomérulaire et urine anormale.

Troubles cardiovasculaires généraux : insuffisance cardiaque, œdème déclive, souffle cardiaque, pouls faible, anévrisme, insuffisance cardiaque gauche et trouble cardiaque.

Troubles du système de reproduction féminin : dysménorrhée, vaginite, ménorragie, tension prémenstruelle, aménorrhée, trouble mammaire (sans autre précision) et mastite.

Troubles hémorragiques, des plaquettes et de la coagulation : épistaxis, hématome et thrombose artérielle à la jambe.

Troubles auditifs et vestibulaires : otalgie, trouble de l'oreille (sans autre précision), mal des transports et trouble vestibulaire.

Troubles vasculaires extracardiaques : phlébite, bouffées vasomotrices, trouble vasculaire, thrombophlébite de la jambe, trouble veineux et purpura.

Troubles du rythme cardiaque : palpitation, bradycardie et bloc cardiaque.

Troubles myocardiques, endocardiques, péricardiques et valvulaires : angine de poitrine, myocardiopathie et infarctus du myocarde.

Néoplasme : lipome, kyste ovarien et lymphome malin.

Troubles endocriniens : hypothyroïdie, hyperthyroïdie et goitre.

Troubles érythrocytaires : anémie hypochrome.

Troubles hépatiques et biliaires : douleur biliaire.

Troubles leucocytaires et du système réticulo-endothélial : adénopathie.

Autres troubles sensoriels : altération gustative.

Maladies du collagène : polyarthrite rhumatoïde.

Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament

En date du 31 octobre 2006, Novo Nordisk avait reçu 115 rapports d'effets indésirables survenus chez des patients pédiatriques. Parmi ces cas, 52 étaient graves (dont 8 inattendus, énumérés ci-dessous). La plupart des effets indésirables ont été signalés dans les classes de système d'organes suivantes : Troubles généraux et réactions au site d'administration, Troubles du métabolisme et de la nutrition, Investigations et Troubles cutanés et sous-cutanés (voir le tableau 2 ci-dessous). La nature des problèmes signalés était prévisible, vu l'administration d'un produit insulinique. De plus, les types d'effets indésirables observés en pédiatrie étaient similaires à ceux observés chez les adultes. On a rapporté une fréquence plus élevée d'épisodes d'hypoglycémie chez les enfants que chez les adultes; cette situation pourrait toutefois s'expliquer par le fait que les adultes ne signalent pas tous ces épisodes.

Chez les enfants de 6 à 11 ans, 39 cas d'effets indésirables, dont 11 graves (dont un non inscrit précédemment), ont été signalés de façon spontanée. Chez les enfants de 12 à 17 ans, 64 cas d'effets indésirables, dont 35 graves (et quatre étaient inattendus), ont été signalés.

Douze cas d'effets indésirables, dont trois graves, ont été spontanément signalés pour des enfants de moins de 6 ans et ont été enregistrés comme étant liés à un emploi non conforme.

Tableau 2 – Distribution, par classe de système d'organes, des effets indésirables observés chez des enfants et des adultes depuis la commercialisation.

| Classe de système d'organes* | Troubles généraux et réactions au site d'administration (effets les plus fréquents – réactions au site d'injection) | Troubles du métabolisme et de la nutrition (effets les plus fréquents – hypoglycémie) | Investigations (effets les plus fréquents – augmentation de la glycémie) | Troubles cutanés et sous-cutanés (effets les plus fréquents – éruption cutanée, prurit et urticaire) |
|------------------------------|---|---|--|--|
| Enfants (< 18 ans) | 29 % | 27 % | 12 % | 12 % |
| Adultes | 30 % | 13 % | 20 % | 9 % |

* Les classes de système d'organes sont codifiées dans MedDRA® (*Medical Dictionary for Regulatory Affairs*).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicamenteuses

Comme avec les insulines en général, l'utilisation concomitante d'autres médicaments peut avoir un effet sur les besoins en insuline.

Les substances suivantes peuvent faire diminuer les besoins en insuline : antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), bêta-bloquants non sélectifs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), salicylés et alcool.

Les substances suivantes peuvent faire augmenter les besoins en insuline : contraceptifs oraux, diurétiques thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques bêta, hormone de croissance et danazol.

Les bêta-bloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie et retarder la récupération après une hypoglycémie.

L'octréotide et le lanréotide peuvent faire augmenter ou diminuer les besoins en insuline.

L'alcool peut intensifier et prolonger l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a été établie.

Interactions médicament-examen de laboratoire

Aucune interaction avec des examens de laboratoire n'a été établie.

Interactions médicament-mode de vie

Une hypoglycémie peut se produire à la suite de la prise excessive d'insuline par rapport à l'apport alimentaire, à la dépense énergétique ou aux deux. L'omission d'un repas ou l'exécution d'un exercice physique intense et imprévu peuvent causer une hypoglycémie.

(Voir HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE.)

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Levemir[®] (insuline détémir) est indiqué pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints du diabète de type 1, et des patients adultes atteints du diabète de type 2.

Levemir[®] doit être pris une fois par jour en association avec :

- des antidiabétiques oraux ou
- une insuline prandiale de courte durée ou à action rapide.

Quand **Levemir**[®] est utilisé dans le cadre d'une insulinothérapie de type basal-bolus, **Levemir**[®] peut être administré deux fois par jour, en fonction des besoins du patient.

Chez les patients qui ont besoin de deux injections par jour pour optimiser le contrôle glycémique, la dose du soir peut être administrée avec le repas du soir ou au coucher.

La posologie de **Levemir**[®] doit être individualisée et ajustée, selon les conseils du médecin, en fonction des besoins du patient.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Nouveaux patients : Les patients qui entreprennent une insulinothérapie pour la première fois peuvent commencer avec **Levemir**[®] de la même manière que s'ils prenaient de l'insuline humaine.

Patients de type 2 qui ajoutent **Levemir[®] à des antidiabétiques oraux :**

Quand **Levemir**[®] s'ajoute à des antidiabétiques oraux, il est recommandé de commencer le traitement par **Levemir**[®] avec une dose de 10 U, ou de 0,1 à 0,2 U/kg, une fois par jour. La dose de **Levemir**[®] doit être ajustée en fonction des besoins du patient.

Les ajustements suivants sont recommandés en fonction de la moyenne de trois mesures de glycémie faites par le patient avant le déjeuner :

| Valeur moyenne de la glycémie mesurée avant le déjeuner | Ajustement de la dose de <i>Levemir</i> [®] |
|---|--|
| > 10,0 mmol/L | +8 |
| 9,1 à 10,0 mmol/L | +6 |
| 8,1 à 9,0 mmol/L | +4 |
| 7,1 à 8,0 mmol/L | +2 |
| 6,1 à 7,0 mmol/L | +2 |
| 4,1 à 6,0 mmol/L | pas de changement (cible) |
| Si une seule mesure de glycémie | |
| 3,1 à 4,0 mmol/L | -2 |
| < 3,1 mmol/L | -4 |

Patients dont on change l'insuline : Un médecin doit superviser le passage, chez un patient, d'une autre insuline à *Levemir*[®].

Les patients qui passent à *Levemir*[®] après un traitement par une insuline à action intermédiaire ou prolongée pourraient devoir ajuster la dose et le moment de l'administration en vue d'atteindre la cible de glycémie.

Il est recommandé d'exercer une surveillance étroite de la glycémie durant la transition et les premières semaines du nouveau traitement. Il faudra peut-être ajuster le traitement antidiabétique concomitant (dose et moment d'administration d'une insuline à courte durée d'action concomitante ou dose des antidiabétiques oraux, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Administration

***Levemir*[®] ne doit pas être mélangé ni dilué avec une autre insuline injectable** (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Levemir[®] (insuline détémir) doit être administré par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale, la fesse, la cuisse ou le haut du bras. Il faut alterner les sites d'injection sur la même partie du corps. Comme pour toutes les insulines, la durée d'action variera en fonction de la dose, du site d'injection, de la circulation sanguine, de la température et de l'activité physique.

Il est nécessaire d'inspecter visuellement les médicaments parentéraux avant l'administration pour y déceler toute particule ou un changement de couleur, lorsque la solution et le contenant le permettent. Ne jamais utiliser *Levemir*[®] s'il est devenu visqueux (épais) ou trouble; utiliser *Levemir*[®] seulement si le liquide est limpide et incolore. *Levemir*[®] ne doit pas être administré après la date de péremption.

Chez les patients diabétiques, un contrôle métabolique optimisé retarde efficacement l'apparition des complications tardives du diabète et en ralentit l'évolution. Par conséquent, il est recommandé d'optimiser le contrôle métabolique, entre autres par la

surveillance de la glycémie.

Par mesure de précaution, les patients devraient toujours avoir avec eux une seringue et de l'insuline additionnelle en cas de perte ou de bris du dispositif d'injection d'insuline.

HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Une hypoglycémie peut se produire à la suite de la prise d'une dose excessive d'insuline par rapport à l'apport alimentaire, à la dépense énergétique ou aux deux. L'omission d'un repas ou l'exécution d'un exercice physique intense et imprévu peuvent causer une hypoglycémie. Les symptômes d'une hypoglycémie peuvent apparaître soudainement et comprendre : sueurs froides, peau pâle et froide, fatigue, somnolence, faim excessive, troubles de la vision, céphalée, nausée et palpitation. Une hypoglycémie grave peut entraîner une perte de conscience ou des convulsions, et se révéler fatale.

Les épisodes d'hypoglycémie légère se traitent par l'administration orale de glucose ou de produits sucrés. Il est par conséquent recommandé aux patients diabétiques de transporter avec eux des produits contenant du sucre.

Les épisodes d'hypoglycémie grave, au cours desquels le patient aura perdu conscience, se traitent avec une dose de glucagon (0,5 à 1 mg) administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée par une personne ayant reçu une formation à cet effet, ou par une injection intraveineuse de glucose administrée par un professionnel de la santé. Il faut également administrer du glucose par voie intraveineuse si le patient ne répond pas au glucagon en 10 à 15 minutes. Il est recommandé de faire ingérer au patient des glucides dès qu'il a repris conscience en vue d'éviter une rechute.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Levemir[®] (insuline détémir) est un analogue de l'insuline basal, soluble, à action prolongée et au profil d'action plat et prévisible. Le profil glycémique nocturne est plus plat et plus régulier avec **Levemir**[®] qu'avec l'insuline NPH. **Levemir**[®] a amélioré la prévisibilité de l'action par rapport à d'autres préparations basales telles que l'insuline NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*).

L'action prolongée de **Levemir**[®] résulte de la plus lente absorption systémique des molécules d'insuline détémir au niveau du site d'injection, qui est due à une forte association des molécules du médicament entre elles et à leur liaison à l'albumine par l'intermédiaire d'une chaîne latérale d'acide gras. Plus de 98 % de l'insuline détémir circulant dans le sang est liée à l'albumine, et elle se distribue plus lentement que l'insuline NPH dans les tissus périphériques cibles. La cinétique d'absorption et le profil d'action de **Levemir**[®] présentent moins de variabilité intra-individuelle que ceux de l'insuline NPH et de l'insuline glargine selon nos études.

Pharmacodynamique

Dans une étude de pharmacologie clinique menée à double insu, avec groupes parallèles et répartition aléatoire (NN304-1450), on a comparé la variabilité intra-individuelle des actions de **Levemir**[®] à celle de l'insuline NPH et de l'insuline glargine chez 52 patients atteints de diabète de type 1 recevant 4 doses du traitement assigné. La variabilité des effets glucodynamiques (variabilité intra-individuelle des vitesses moyenne et maximale de perfusion de glucose) d'une injection à une autre, telle qu'exprimée par le coefficient de variation, était de 2 à 2,5 fois moindre avec **Levemir**[®] qu'avec l'insuline NPH ($p < 0,001$) et de 1,6 à 1,8 fois moindre qu'avec l'insuline glargine ($p < 0,001$).

L'effet hypoglycémiant de **Levemir**[®] est dû au fait que la liaison de l'insuline détémir aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses facilite la captation du glucose et à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose.

La figure 1 montre la vitesse de perfusion du glucose tirée d'une étude utilisant la méthode du clamp euglycémique sur des patients atteints de diabète de type 1.

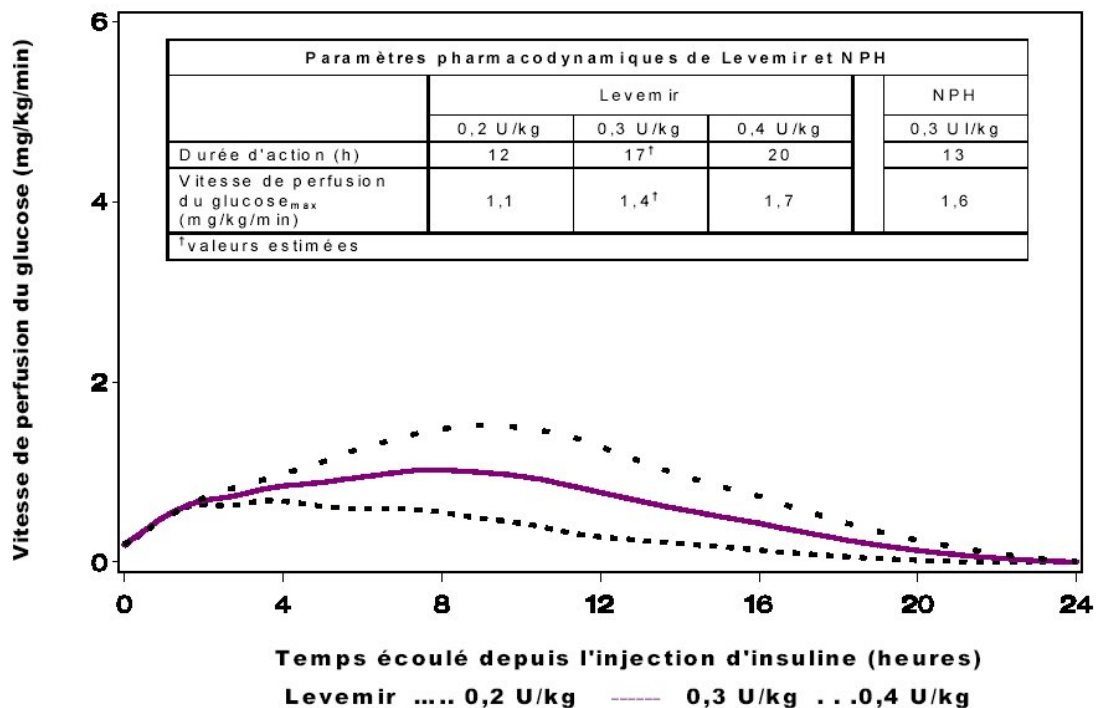


Figure 1. Profils d'activité de *Levemir*[®]

Selon la dose, la durée d'action peut atteindre 24 heures (voir Figure 1), ce qui permet d'administrer **Levemir**[®] une ou deux fois par jour. S'il est administré deux fois par jour,

l'état d'équilibre est atteint au bout de deux ou trois doses. Pour des doses comprises entre 0,2 et 0,4 U/kg, **Levemir**[®] exerce plus de 50 % de son effet maximum de 3 à 4 heures et jusqu'à environ 14 heures après l'administration.

La réponse pharmacodynamique (effet maximal, durée d'action [extrêmes : de 6 à 24 heures], effet total) est proportionnelle à la dose après une injection sous-cutanée.

Le profil de l'effet en fonction du temps de **Levemir**[®] montre une variabilité intra-individuelle nettement moins marquée que celle des autres insulines basales. La réponse glycémique d'un patient est plus prévisible en raison de cette variabilité réduite.

Des études sur un traitement de longue durée (≥ 6 mois) montrent que la glycémie à jeun des patients atteints de diabète de type 1 traités avec un schéma basal-bolus était meilleure avec **Levemir**[®] qu'avec l'insuline NPH. Le contrôle glycémique obtenu avec **Levemir**[®], reflété par l'hémoglobine glycosylée (HbA1c), est comparable à celui obtenu avec l'insuline NPH.

Le risque global d'hypoglycémie ne différait pas chez les patients de type 1 selon qu'ils étaient traités par **Levemir**[®], l'insuline NPH ou l'insuline glargine.

Le risque d'hypoglycémie nocturne était réduit de 22 % avec **Levemir**[®] par rapport à l'insuline NPH.

Le risque d'hypoglycémie grave était réduit de 72 % ($p < 0,047$) et celui d'hypoglycémie nocturne, de 32 % ($p < 0,046$) avec l'insuline détémir par rapport à l'insuline glargine dans l'étude NN304-1372.

Le risque d'hypoglycémie est l'un des principaux facteurs limitant l'atteinte des objectifs de contrôle glycémique chez les patients diabétiques insulino-traités. C'est pourquoi le risque d'hypoglycémie est abordé dans le contexte de l'efficacité clinique.

Nos études menées chez des patients atteints de diabète de type 2 recevant une insuline basale en association avec des antidiabétiques oraux ont démontré que le contrôle glycémique (HbA1c) avec **Levemir**[®] était comparable à celui obtenu avec l'insuline NPH et l'insuline glargine et qu'il était associé à un gain de poids moindre (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Dans les études sur le traitement par l'insuline en association avec des antidiabétiques oraux, **Levemir**[®] a produit un risque moindre d'hypoglycémie nocturne mineure que l'insuline NPH.

Pharmacocinétique

Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'insuline détémir chez les patients atteints de diabète de type 1

| Dose unique (U/kg) | C _{max} (pmol/L) moyenne (écart-type) | T _{max} (min) médian (min.; max.) | SSC _{0-∞} (pmol·10 ³ ·min/L) moyenne (écart-type) |
|--------------------|---|---|--|
| 0,1 | 1 434 (920) | 240 (119; 480) | 1 232 (1 119) |
| 0,2 | 2 896 (1 910) | 360 (119; 660) | 1 681 (925) |
| 0,4 | 4 422 (1 774) | 420 (300; 540) | 3 709 (1 766) |
| 0,8 | 7 278 (2 809) | 420 (300; 600) | 6 715 (2 665) |
| 1,6 | 16 535 (9 344) | 420 (180; 480) | 14 235 (6 181) |

Absorption : Dans nos études, après une injection sous-cutanée de *Levemir*[®] à des sujets en bonne santé et à des patients diabétiques, la variation intra-individuelle de l'absorption s'est révélée plus faible avec *Levemir*[®] qu'avec l'insuline NPH et l'insuline glargine. Les concentrations sériques observées après une administration sous-cutanée étaient proportionnelles à la dose.

La concentration sérique maximale est atteinte de 6 à 8 heures après l'administration.

La biodisponibilité de l'insuline détémir est d'environ 60 %.

Distribution, métabolisme et élimination : La demi-vie terminale après une administration sous-cutanée est déterminée par la vitesse d'absorption à partir du tissu sous-cutané. La demi-vie terminale se situe entre 5 et 7 heures, selon la dose.

Le volume apparent de distribution de l'insuline détémir (environ 0,1 L/kg) indique qu'une part importante de l'insuline détémir circule dans le sang.

La dégradation de l'insuline détémir est semblable à celle de l'insuline humaine; tous les métabolites formés sont inactifs.

Les résultats des études *in vitro* et *in vivo* sur la liaison aux protéines montrent qu'il n'existe pas d'interaction cliniquement pertinente entre l'insuline détémir et les acides gras ou avec d'autres médicaments se liant aux protéines.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Les propriétés pharmacocinétiques de *Levemir*[®] ont été étudiées chez des enfants (de 6 à 12 ans) et des adolescents (de 13 à 17 ans), puis comparées à celles d'adultes atteints de diabète de type 1. Les propriétés pharmacocinétiques de *Levemir*[®] étaient semblables dans les 3 groupes étudiés. L'efficacité et l'innocuité de *Levemir*[®] ont

été établies chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans. Aucune donnée d'efficacité et d'innocuité pédiatriques n'est disponible pour appuyer des recommandations posologiques pour les enfants de moins de 6 ans.

Gériatrie : Aucune différence cliniquement pertinente de la pharmacocinétique de *Levemir*[®] n'a été observée entre les sujets jeunes et âgés.

Sexe : Aucune différence cliniquement pertinente des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée entre les sexes.

Obésité : Dans des essais cliniques contrôlés qui comptaient des participants dont l'indice de masse corporelle (IMC) pouvait atteindre 50 kg/m², les analyses des sous-groupes fondées sur l'IMC n'ont pas montré de différence entre l'innocuité et l'efficacité de *Levemir*[®] et celles de l'insuline NPH.

Origine ethnique : Les résultats de deux essais menés auprès de sujets japonais et de race blanche en bonne santé n'ont mis en évidence aucune différence cliniquement pertinente des paramètres pharmacocinétiques.

Insuffisance hépatique : Selon les observations faites auprès de personnes souffrant de dysfonctionnement hépatique grave sans présenter de diabète, celles-ci auraient des SSC moins élevées que les volontaires en bonne santé.

Par conséquent, la prudence est de mise quand on fait des recommandations posologiques générales pour les sujets atteints d'insuffisance hépatique. À l'instar d'autres préparations d'insuline, il est nécessaire d'intensifier l'ajustement de *Levemir*[®] et la surveillance de la glycémie chez ce type de patients.

Insuffisance rénale : Aucune différence cliniquement pertinente de la pharmacocinétique de *Levemir*[®] n'a été observée entre les sujets insuffisants rénaux et ceux en bonne santé.

Grossesse : L'effet de la grossesse sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de *Levemir*[®] n'a fait l'objet d'aucune étude (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes).

Tabagisme : L'effet du tabagisme sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de *Levemir*[®] n'a fait l'objet d'aucune étude.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Levemir[®] (insuline détémir) doit être conservé dans un réfrigérateur à une température variant entre 2 °C et 8 °C, dans un endroit éloigné du congélateur. Ne pas congeler. Les cartouches *Levemir*[®] Penfill[®] doivent être gardées dans leur boîte afin de protéger l'insuline de la lumière.

Les cartouches **Levemir**[®] Penfill[®] qui sont utilisés ou emportés à titre de recharge peuvent être conservés à une température n'excédant pas 30 °C pendant 42 jours. **Levemir**[®] ne doit pas être conservé au réfrigérateur.

Levemir[®] ne doit pas être utilisé après la date de péremption imprimée sur l'emballage.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les cartouches **Levemir**[®] Penfill[®] (insuline détémir) sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine[®].

Chaque présentation est titrée à 100 unités d'insuline détémir par mL.

Toutes les présentations sont offertes en emballages de 1 x 3 mL, 5 x 3 mL et 10 x 3 mL.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : insuline détémir

Nom chimique : Lys^{B29}-(N^ε-tétradécanoyl)-dès (B30) insuline humaine

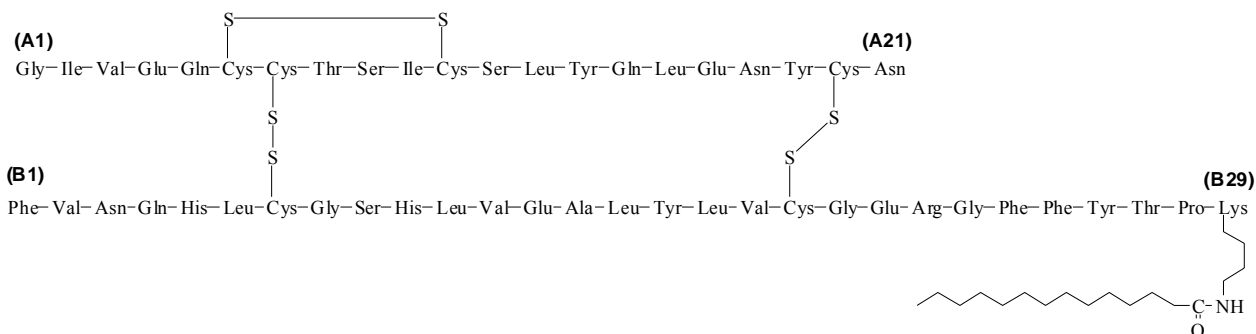
Formule moléculaire : C₂₆₇H₄₀₂O₇₆N₆₄S₆

Masse moléculaire : 5 916,9

L'insuline détémir est différente de l'insuline humaine en ceci que la molécule d'acide aminé en position B30 a été supprimée et qu'une chaîne d'acide gras à 14 atomes de carbone a été ajoutée en position B29.

Formule développée :

Figure 2 – Formule développée de l'insuline détémir



Caractéristiques du produit

Levemir[®] (insuline détémir) est une solution stérile, aqueuse, limpide, incolore et neutre. Une unité (U) de **Levemir**[®] équivaut à une UI d'insuline humaine. Une unité de **Levemir**[®] contient 0,142 mg d'insuline détémir anhydre, exempte de sel. Chaque millilitre de **Levemir**[®] contient 100 U (14,2 mg/mL) d'insuline détémir, 0,89 mg de phosphate disodique dihydraté, 30,0 mg de mannitol, 2,06 mg de métacrésol, 1,80 mg de phénol, 1,17 mg de chlorure de sodium, 65,4 µg d'acétate de zinc et de l'eau pour injection. De l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être ajoutés pour ajuster le pH. **Levemir**[®] a un pH d'environ 7,4.

Inactivation virale

Levemir[®] (insuline détémir) est considéré sans danger sur le plan virologique.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et plan des essais

L'efficacité et l'innocuité de *Levemir*[®] pris une fois par jour, au coucher, ou deux fois par jour (avant le déjeuner et au coucher, ou à intervalles de 12 heures) ont été comparées à celles de l'insuline NPH prise une ou deux fois par jour ou de l'insuline glargine prise une fois par jour, dans le cadre d'études d'efficacité ouvertes, randomisées, avec groupes parallèles et traitement actif de référence.

En général, le degré de contrôle glycémique obtenu avec *Levemir*[®], traduit par l'hémoglobine glycosylée (HbA1c), était similaire à celui obtenu avec l'insuline NPH et l'insuline glargine. Le taux global d'hypoglycémie des patients diabétiques traités par *Levemir*[®] n'était pas différent de celui des patients traités par l'insuline NPH ou l'insuline glargine.

La variation intra-individuelle des fluctuations glycémiques et les variations observées tout au long de la journée étaient, en général, moins importantes avec *Levemir*[®] qu'avec l'insuline NPH. La variabilité de la glycémie à jeun des patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 s'est toujours révélée significativement plus faible avec *Levemir*[®] qu'avec l'insuline NPH, en association avec une insuline de courte durée ou à action rapide. Dans les essais menés sur le diabète de type 1 et de type 2, *Levemir*[®], contrairement aux traitements de comparaison, n'était pas associé à un gain pondéral notable.

Diabète de type 1

Dans trois études cliniques comparatives de grande envergure, des patients adultes atteints de diabète de type 1 (NN304-1335, n = 747; NN304-1447, n = 400; NN304-1448, n = 408) ont été répartis aléatoirement pour recevoir *Levemir*[®] ou l'insuline NPH une ou deux fois par jour pendant 4 à 6 mois, dans le cadre d'un traitement basal-bolus. L'insuline humaine régulière ou l'insuline aspartate constituait l'insuline prandiale. Dans ces études, *Levemir*[®] et l'insuline NPH ont eu un effet similaire sur l'hémoglobine glycosylée et ont entraîné un taux global d'hypoglycémie similaire. Comparativement à l'insuline NPH, *Levemir*[®] a présenté des profils de glycémie nocturne plus plats et plus réguliers, et a réduit de 22 % le risque d'hypoglycémie nocturne. *Levemir*[®], contrairement au traitement de comparaison, était associé à une perte pondérale ou à un gain pondéral plus faible. Les résultats relatifs aux critères d'évaluation secondaires ont montré que *Levemir*[®] produisait une amélioration significative de la glycémie à jeun (GJ) (tableau 5) et de la variation intra-individuelle, en plus de présenter des taux globaux d'hypoglycémie et des profils d'innocuité similaires, notamment pour les effets

indésirables, les paramètres biologiques d'innocuité, l'examen physique et les signes vitaux, comparativement à l'insuline NPH.

Une étude d'efficacité et d'innocuité de 6 mois, randomisée, ouverte et avec groupes parallèles (NN304-1379, n = 347) a comparé **Levemir**[®] et l'insuline NPH administrés une ou deux fois par jour selon un schéma basal-bolus à des enfants et des adolescents atteints du diabète de type 1. Il a été établi que le contrôle glycémique obtenu avec **Levemir**[®], tel que mesuré par l'HbA_{1C}, était similaire à celui de l'insuline NPH chez les enfants et les adolescents, la diminution du taux moyen d'HbA_{1C} étant d'environ 0,8 point de pourcentage avec les deux traitements. Le groupe traité par **Levemir**[®] avait une GJ moins élevée (8,4 vs 9,6 mmol/L, $p = 0,022$) et présentait une variation quotidienne de la GJ mesurée à domicile moins importante (écart-type : 3,3 vs 4,3, $p < 0,001$) que l'autre groupe. Le risque relatif de connaître un épisode hypoglycémique était semblable dans les deux groupes de traitement ($p = 0,351$), alors que le risque de connaître un épisode d'hypoglycémie nocturne était 26 % moins élevé avec **Levemir**[®] ($p = 0,041$). **Levemir**[®] donnait lieu à une augmentation moins importante de l'IMC moyen à la fin du traitement que l'insuline NPH. En moyenne, l'IMC du groupe sous insuline détémir a augmenté de 0,2 kg/m² au cours de l'essai, alors que celui du groupe sous insuline NPH a augmenté de 0,7 kg/m² ($p < 0,001$).

Dans l'ensemble, les résultats de l'étude NN304-1379 sur l'efficacité et l'innocuité du traitement chez les enfants et les adolescents étaient similaires à ceux des adultes.

Diabète de type 2 : schéma basal-bolus

Dans deux études cliniques randomisées, contrôlées, de grande envergure, menées chez des adultes atteints de diabète de type 2 (NN304-1336 = 505 et NN304-1385 = 394), **Levemir**[®] a été évalué pendant un maximum de 6 mois dans le cadre d'un traitement associant **Levemir**[®] une ou deux fois par jour à l'insuline asparte en tant qu'insuline prandiale. Dans les deux essais, l'insuline NPH servait d'insuline basale de comparaison, et l'insuline asparte ou l'insuline humaine soluble, d'insuline prandiale. Selon les valeurs de l'hémoglobine glycosylée ou de la glycémie à jeun, **Levemir**[®] a présenté une efficacité similaire à celle de l'insuline NPH correspondante, prise une ou deux fois par jour. L'incidence globale d'hypoglycémie (qui était moindre dans le diabète de type 2 que dans celui de type 1) était généralement similaire pour **Levemir**[®] et l'insuline NPH. **Levemir**[®] était associé à nettement moins de gain pondéral que le traitement de comparaison.

Diabète de type 2 : traitement en association avec des antidiabétiques oraux

Trois études de phase 3, de moyenne ou longue durée (NN304-1632, NN304-1373 et NN304-1530) ont été menées pour étudier l'innocuité et l'efficacité de l'insuline détémir lorsqu'elle est utilisée en association avec des antidiabétiques oraux, chez des sujets ayant un diabète de type 2 qui n'étaient pas traités adéquatement par des antidiabétiques oraux seuls. Les trois études étaient ouvertes, multicentriques, à groupes parallèles, avec répartition aléatoire. La réponse thérapeutique à **Levemir**[®] était comparée à celle de

l'insuline NPH ou de l'insuline glargine. La posologie était individualisée conformément à des objectifs prédéterminés de contrôle glycémique (« ajustement jusqu'à l'objectif »), avec un ajustement continu tout au long des études en fonction des glycémies mesurées par les patients.

L'ajustement jusqu'à l'objectif a conduit à des réductions cliniquement pertinentes des taux d'HbA1c et de GJ. L'HbA1c a diminué de la même manière avec **Levemir**[®] qu'avec l'insuline NPH ou l'insuline glargine. À l'égard de l'HbA1c mesurée à la fin du traitement, **Levemir**[®] s'est révélé bien en deçà de la limite prédéfinie de non-infériorité par rapport à l'insuline NPH ou à l'insuline glargine dans les trois études (tableau 9). La GJ a baissé considérablement entre le début et la fin du traitement dans tous les groupes de traitement des trois études. La baisse moyenne de la GJ était similaire avec l'insuline détémir, l'insuline NPH et l'insuline glargine. Au cours de l'étude NN304-1632, l'administration de **Levemir**[®] le matin a entraîné des taux de GJ significativement plus élevés sur le plan statistique que l'administration d'insuline NPH le soir. Cela était prévisible puisque les doses matinales de **Levemir**[®] étaient ajustées en fonction des valeurs de glycémie mesurées avant le souper, alors que les doses du souper étaient ajustées en fonction des valeurs mesurées avant le déjeuner.

Dans les études de confirmation, la proportion des sujets qui ont signalé un ou plusieurs épisodes hypoglycémiques durant la période de traitement a été constamment plus faible avec **Levemir**[®] qu'avec l'insuline NPH pour l'ensemble de la période de traitement, et plus faible avec **Levemir**[®] qu'avec l'insuline glargine pour la période initiale, mais similaire par la suite dans les deux groupes de traitement.

Le risque d'épisodes hypoglycémiques nocturnes est plus faible avec l'insuline détémir qu'avec l'insuline NPH lorsqu'elle est utilisée comme traitement d'appoint aux antidiabétiques oraux chez les sujets de type 2. Dans nos études (NN304-1373), le risque d'épisodes hypoglycémiques nocturnes était légèrement plus faible avec l'insuline détémir qu'avec l'insuline glargine lorsque les taux d'HbA1c étaient pris en compte.

On a observé un gain de poids nettement plus faible dans les études cliniques NN304-1632, NN304-1373 et NN304-1530 chez les sujets ayant un diabète de type 2 sous antidiabétiques oraux. Les sujets traités par l'insuline NPH ont subi une augmentation de poids nettement plus importante que les sujets traités par l'insuline détémir. On a aussi observé une augmentation de poids nettement moindre avec l'insuline détémir qu'avec l'insuline glargine après 52 semaines de traitement ($p < 0,001$, détémir une fois par jour vs glargine; $p < 0,012$, détémir deux fois par jour vs glargine).

Des analyses exploratoires comportant des ajustements sur la covariable HbA1c ont donné des résultats similaires, ce qui indique que les changements de poids corporel étaient indépendants des différences individuelles de taux d'HbA1c.

Tableau 4 – Changement de poids durant un traitement par l’insuline

| Durée de l'étude | Insuline détémir une fois par jour | Insuline détémir deux fois par jour | Insuline NPH | Insuline glargine |
|------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--------------|-------------------|
| 20 semaines | +0,7 kg | | +1,6 kg | |
| 26 semaines | | +1,2 kg | +2,8 kg | |
| 52 semaines | +2,3 kg | +3,7 kg | | +4 kg |

Tableau 5 – Résumé des données démographiques des essais cliniques sur le diabète de type 1

| Étude | Plan de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | | | | Sujets (n)* | Âge moyen (tranche) | Sexe | |
|--|---|---|---|-----------------------------|--|-----------------------------|---------------------|--------------|------------------|
| NN304-1335 | Étude clinique randomisée, contrôlée, sur la prise de Levemir® ou d'insuline NPH une fois par jour (au coucher) en association avec l'insuline humaine soluble avant chaque repas, par des patients atteints de diabète de type 1 | Groupe de traitement | Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg) | | Dose quotidienne d'insuline prandiale (U/kg) | | 747 | 40,5 (18-77) | Hommes et femmes |
| | | | Moyenne avant l'étude | Moyenne à la fin de l'étude | Moyenne avant l'étude | Moyenne à la fin de l'étude | | | |
| | | Levemir® | 0,31 | 0,27 | 0,44 | 0,47 | | | |
| | | Insuline NPH | 0,31 | 0,33 | 0,44 | 0,44 | | | |
| Administration sous-cutanée, une fois par jour (au coucher), durant 6 mois | | | | | | | | | |
| NN304-1447 | Étude clinique randomisée, contrôlée, sur le traitement par Levemir/ NovoRapid comparé à un traitement par insuline NPH/ NovoRapid administrés à des patients adultes atteints de diabète de type 1 | Groupe de traitement | Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg) | | Dose quotidienne d'insuline prandiale (U/kg) | | 400 | 40,2 (18-77) | Hommes et femmes |
| | | | Moyenne avant l'étude | Moyenne à la fin de l'étude | Moyenne avant l'étude | Moyenne à la fin de l'étude | | | |
| | | Levemir® | 0,35 | 0,43 | 0,39 | 0,39 | | | |
| | | Insuline NPH | 0,32 | 0,38 | 0,37 | 0,34 | | | |
| Administration sous-cutanée, deux fois par jour, durant 16 semaines | | | | | | | | | |
| NN304-1448 | Étude clinique randomisée, contrôlée, sur le traitement par Levemir/ NovoRapid comparé à un traitement par insuline NPH/ NovoRapid administrés à des patients adultes atteints de diabète de type 1 | Groupe de traitement | Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg) | | Dose quotidienne d'insuline prandiale (U/kg) | | 408 | 40,2 (18-76) | Hommes et femmes |
| | | | Moyenne avant l'étude | Moyenne à la fin de l'étude | Moyenne avant l'étude | Moyenne à la fin de l'étude | | | |
| | | Levemir® | 0,36 | 0,49 | 0,40 | 0,38 | | | |
| | | Insuline NPH | 0,39 | 0,45 | 0,40 | 0,38 | | | |
| Administration sous-cutanée, deux fois par jour, durant 16 semaines | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|------------|---|---|-------------------------|---|-------------------------|--|--|-----|-------------|-------------------|
| NN304-1379 | Étude clinique randomisée, ouverte, avec groupes parallèles et traitement de référence (insuline NPH) selon un schéma basal-bolus avec l'insuline humaine soluble chez les enfants et adolescents atteints de diabète de type 1 | Groupe de traitement | | Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg) | | Dose quotidienne d'insuline prandiale (U/kg) | | 347 | 11,9 (6-17) | Garçons et filles |
| | | | Moyenne avant l'étude** | Moyenne à la fin de l'étude | Moyenne avant l'étude** | Moyenne à la fin de l'étude | | | | |
| | | Levemir® | S.O. | 0,66 | S.O. | 0,52 | | | | |
| | | Insuline NPH | S.O. | 0,64 | S.O. | 0,51 | | | | |
| | | Administration sous-cutanée, deux fois par jour, durant 16 semaines | | | | | | | | |

* Nombre de patients exposés

** Une grande variété de préparations d'insuline (incluant l'insuline humaine et des analogues d'insuline en tant qu'injections séparées et préparations prémélangées) et de schémas posologiques étaient utilisés avant le début de l'étude. La répartition générale des schémas était semblable dans les deux groupes de traitement. Avant l'étude, la dose quotidienne moyenne d'insuline basale par kg de poids corporel avant la répartition aléatoire était similaire dans les deux groupes. La dose moyenne quotidienne d'insuline prandiale par kg de poids corporel est restée la même pendant l'étude dans les deux groupes de traitement.

Tableau 6 – Résultats d'études – adultes de type 1 : analyse combinée de la variance de l'HbA1c (%) à la fin d'études sur le diabète de type 1 (études 1335, 1447 et 1448)

| Principaux critères d'évaluation | Levemir | | Insuline NPH | | Différence (insuline détémir - insuline NPH) | |
|----------------------------------|---------|-----------------------|--------------|-----------------------|--|----------------|
| | N | Moyenne (erreur-type) | N | Moyenne (erreur-type) | Moyenne | IC à 95 % |
| HbA1c (16 semaines) | 983 | 8,30 (0,10) | 485 | 8,41 (0,10) | -0,11 | [-0,20; -0,01] |

Tableau 7 – Résumé des données démographiques des essais cliniques sur le diabète de type 2

| Étude | Plan de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | | | | Sujets (n)* | Âge moyen (tranche) | Sexe | |
|------------|--|---|---|-----------------------------|--|-----------------------------|---------------------|--------------|------------------|
| | | Groupe de traitement | Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg) | | Dose quotidienne d'insuline prandiale (U/kg) | | | | |
| NN304-1336 | Étude ouverte, randomisée, avec groupes parallèles, comparant Levemir à l'insuline NPH auprès de patients atteints de diabète de type 2 prenant NovoRapid comme insuline prandiale | | Moyenne avant l'étude | Moyenne à la fin de l'étude | Moyenne avant l'étude | Moyenne à la fin de l'étude | 505 | 60,4 (35-91) | Hommes et femmes |
| | | Levemir® | 0,32 | 0,42 | 0,40 | 0,46 | | | |
| | | Insuline NPH | 0,31 | 0,39 | 0,40 | 0,40 | | | |
| | | Administration sous-cutanée, une ou deux fois par jour, durant 6 mois | | | | | | | |

| Étude | Plan de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | | | | Sujets (n)* | Âge moyen (tranche) | Sexe | | | |
|--|---|---|-----------------------|---|--------------------------------------|--|---------------------|------------------|--------------|------------------|--|
| NN304 -1385 | Étude ouverte, randomisée, avec groupes parallèles, comparant Levemir/ NovoRapid à l'insuline NPH/insuline humaine soluble auprès de patients atteints de diabète de type 2 | Groupe de traitement | | Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg) | | Dose quotidienne d'insuline prandiale (U/kg) | | 394 | 58,2 (29-80) | Hommes et femmes | |
| | | | Moyenne avant l'étude | Moyenne à la fin de l'étude | Moyenne avant l'étude | Moyenne à la fin de l'étude | | | | | |
| | | Levemir® | 0,42 | 0,58 | 0,20 | 0,37 | | | | | |
| | | Insuline NPH | 0,39 | 0,46 | 0,20 | 0,33 | | | | | |
| | | Administration sous-cutanée, une ou deux fois par jour, durant 4 mois | | | | | | | | | |
| NN304 - 1632 | Étude ouverte, randomisée, avec groupes parallèles, sur la prise une fois par jour de Levemir (le matin ou le soir) ou de l'insuline NPH (le soir), en appoint au traitement antidiabétique oral en cours, chez des adultes qui n'avaient jamais reçu d'insuline et dont le diabète de type 2 n'était pas bien contrôlé par le traitement oral en cours | Groupe de traitement | | Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg) | | 498 | 58,5 (29-89) | Hommes et femmes | | | |
| | | | | Moyenne au début de l'étude | Moyenne à la fin de l'étude | | | | | | |
| | | Levemir (le matin) | | 0,13 | 0,50 | | | | | | |
| | | Levemir (le soir) | | 0,13 | 0,43 | | | | | | |
| | | Insuline NPH (le soir) | | 0,12 | 0,38 | | | | | | |
| Administration sous-cutanée, une fois par jour, durant 20 semaines | | | | | | | | | | | |
| NN304 - 1373 | Étude ouverte, randomisée, avec groupes parallèles, sur la prise de Levemir (une ou deux fois par jour) ou d'insuline glargine (une fois par jour), en appoint au traitement antidiabétique oral en cours, chez des adultes qui n'avaient jamais reçu d'insuline et dont le diabète de type 2 n'était pas bien contrôlé par le traitement oral en cours | Groupe de traitement | | Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg) | | 582 | 58,9 (27-82) | Hommes et femmes | | | |
| | | | | Moyenne à la 1 ^{re} semaine | Moyenne à la 52 ^e semaine | | | | | | |
| | | Levemir (1 fois par jour) | | 0,14 | 0,52 | | | | | | |
| | | Levemir (2 fois par jour)* | | S.O. | 1,00 | | | | | | |
| | | Insuline glargine (1 fois par jour) | | 0,14 | 0,44 | | | | | | |
| Administration sous-cutanée, une ou deux fois par jour, durant 52 semaines * Les différences de dose entre les groupes ne peuvent pas être interprétées car des schémas posologiques différents étaient utilisés. | | | | | | | | | | | |
| NN304 - 1530 | Étude ouverte, randomisée, avec groupes parallèles, sur la prise de Levemir (deux fois par jour) ou d'insuline NPH (deux fois par jour), en appoint au traitement antidiabétique oral en cours, chez des adultes qui n'avaient jamais reçu d'insuline et dont le diabète de type 2 n'était pas bien contrôlé par le traitement oral en cours | Groupe de traitement | | Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg) | | 475 | 60,8 (27-80) | Hommes et femmes | | | |
| | | | | Moyenne à la 1 ^{re} semaine | Moyenne à la 24 ^e semaine | | | | | | |
| | | Levemir (2 fois par jour) | | 0,21 | 0,77 | | | | | | |
| | | Insuline NPH (2 fois par jour) | | 0,21 | 0,52 | | | | | | |
| Administration sous-cutanée, une ou deux fois par jour, durant 24 semaines | | | | | | | | | | | |

* Nombre de patients exposés

Tableau 8 – Résultats d'études – type 2, schéma basal-bolus : analyse de la variance de l'HbA1c (%) à la fin d'études sur le diabète de type 2

| Principaux critères d'évaluation | Levemir | | Insuline NPH | | Différence (insuline détémir - insuline NPH) | |
|----------------------------------|---------|-----------------------|--------------|-----------------------|--|---------------|
| | N* | Moyenne (erreur-type) | N* | Moyenne (erreur-type) | Moyenne | IC de 95 % |
| 1336 – HbA1c (6 mois) | 315 | 7,63 (0,07) | 155 | 7,48 (0,08) | 0,16 | [0,00; 0,31] |
| 1385 – HbA1c (22 semaines) | 182 | 7,46 (0,07) | 192 | 7,52 (0,07) | -0,062 | [-0,25; 0,13] |

*Nombre de sujets de la population en intention de traiter (ITT) modifiée

Tableau 9 – Résultats d'études – analyse de la variance de l'HbA1c (%) à la fin du traitement en association avec des antidiabétiques oraux pour le diabète de type 2

| Insuline détémir vs insuline NPH ou glargine | | | | | | |
|--|--------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|--------------|---------------|
| Numéro de l'étude et schéma posologique | Insuline détémir | | Insuline NPH ou glargine* | | Différence** | |
| | N | Moyenne (erreur-type) | N | Moyenne (erreur-type) | Moyenne | IC à 95 % |
| 1632 Une fois par jour, le soir | 163 | 7,43 (0,088) | 157 | 7,33 (0,087) | 0,104 | -0,081; 0,289 |
| 1632 Une fois par jour, le matin | 156 | 7,48 (0,088) | 157 | 7,36 (0,090) | 0,127 | -0,071; 0,324 |
| 1373 Une ou deux fois par jour | 268 | 7,16 (0,078) | 275 | 7,12 (0,078) | 0,045 | -0,114; 0,205 |
| 1530 Deux fois par jour | 230 | 6,58 (0,064) | 232 | 6,46 (0,063) | 0,126 | -0,002; 0,254 |
| Insuline détémir vs insuline détémir | | | | | | |
| | Insuline détémir le soir | | Insuline détémir le matin | | Différence** | |
| 1632*** Une fois par jour | 163 | 7,32 (0,083) | 156 | 7,35 (0,079) | -0,031 | -0,002; 0,145 |

* Le traitement de comparaison était l'insuline NPH dans les études NN304-1632 (une fois par jour) et NN304-1530 (deux fois par jour) et l'insuline glargine (une fois par jour) dans l'étude NN304-1373.

** La différence est l'insuline détémir – traitement de comparaison.

*** Dans l'étude NN304-1632, l'insuline NPH était administrée seulement le soir, mais elle était comparée à l'insuline détémir administrée le matin ou le soir.

Observation de formation d'anticorps

La formation d'anticorps a été observée chez les patients adultes et pédiatriques utilisant **Levemir**[®]. Une corrélation positive entre la dose d'insuline détémir administrée à la fin de l'essai et la formation d'anticorps spécifiques de l'insuline détémir a été notée chez les patients adultes et pédiatriques. Aucun lien n'a été constaté entre la formation d'anticorps spécifiques de l'insuline détémir et la modification du taux d'HbA1c, alors qu'une corrélation positive a été observée entre la formation d'anticorps spécifiques de l'insuline

détémir et les épisodes hypoglycémiques chez les patients pédiatriques.

Les effets à long terme de ces anticorps sur le contrôle glycémique sont à l'étude.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'insuline détémir est obtenue à partir de l'insuline humaine en supprimant le résidu B30 et en acylant le groupe aminé de la chaîne latérale LysB29 avec l'acide tétradécanoïque (acide myristique), un acide gras d'origine naturelle.

La prolongation de l'action pharmacodynamique de l'insuline détémir comparée à celle de l'insuline humaine serait attribuable à l'association accrue des molécules entre elles et à leur liaison à l'albumine, ce qui a pour effet de retarder l'absorption dans la circulation sanguine des molécules provenant des sites sous-cutanés et d'entraîner un ralentissement de leur distribution dans les tissus cibles (de 98 à 99 % des molécules sont liées à l'albumine dans le plasma).

La pharmacologie de l'insuline détémir a fait l'objet d'un examen approfondi lors des études précliniques *in vitro* et *in vivo*. L'insuline détémir montrait une moins grande capacité que l'insuline humaine à se lier aux récepteurs de l'insuline et à les activer, de même qu'à stimuler l'utilisation cellulaire du glucose. Cette capacité était de 4 à 5 fois moins grande que celle de l'insuline humaine (variation entre 4 et 10 fois selon l'épreuve). L'explication de cette réduction est liée à la chaîne latérale d'acide gras en position B29 de la molécule d'insuline. Unité pour unité, la formule commercialisée de **Levemir**[®] (insuline détémir) offre la même activité que l'insuline humaine.

L'insuline détémir a également affiché une moins forte affinité de liaison avec le récepteur IGF-I que l'insuline humaine, et s'en dissocie plus rapidement que cette dernière. Ces données, combinées à la moins forte affinité de liaison avec le récepteur de l'insuline, expliquent la moins grande capacité de l'insuline détémir à stimuler la mitogenèse que l'insuline humaine (voir TOXICITÉ).

Par rapport à l'insuline humaine, la réduction des affinités avec le récepteur de l'insuline et le récepteur IGF-I, de même que la réduction des pouvoirs métabolique et mitogénique de l'insuline détémir sont relativement du même ordre. Les analogues dont l'affinité avec le récepteur IGF-I est démesurément accrue par rapport à l'affinité avec le récepteur de l'insuline ont un pouvoir mitogénique supérieur à celui de l'insuline humaine. Par conséquent, l'équilibre entre les propriétés métaboliques et mitogéniques est similaire pour l'insuline détémir et l'insuline humaine, ce qui est avantageux sur le plan de l'innocuité.

La faible affinité avec le récepteur qu'affiche l'insuline détémir, conjuguée à sa forte liaison à l'albumine sérique, pourraient faire en sorte que, comparativement à l'insuline humaine, une plus grande proportion de l'insuline détémir est soumise à une élimination non médiée par le récepteur. Cela résulterait en une moins grande activité de l'insuline

détémir chez des espèces animales telles que le lapin, la souris et le rat. De même, les essais cliniques ont constamment montré que l'insuline détémir doit être administrée en doses molaires plus élevées que l'insuline humaine pour produire un effet métabolique comparable.

L'insuline détémir offre la même activité que l'insuline humaine chez certaines espèces, telles que le porc et le chien (tableau 10).

Tableau 10 – Activité *in vivo* de l'insuline détémir chez différentes espèces

| Espèce | Activité relative de l'insuline détémir par rapport à l'insuline NPH (base molaire) | Activité relative de l'insuline détémir normalisée en fonction de l'activité estimée chez l'humain (base unitaire) |
|---------------|---|--|
| <i>Souris</i> | 0,06 | 0,24 |
| <i>Rat</i> | 0,15 | 0,6 |
| <i>Lapin</i> | 0,05 | < 0,2 |
| <i>Chien</i> | ~ 1 | 4 |
| <i>Porc</i> | ~ 1 | 4 |
| <i>Humain</i> | Environ 0,25 | 1 |

Les données pharmacologiques concernant la liaison aux récepteurs, l'activité métabolique cellulaire et l'activité hypoglycémiant dans des modèles d'animaux diabétiques ou non diabétiques montrent que la pharmacologie moléculaire présentée par l'insuline détémir est typique de l'insuline. Les expériences menées sur des porcs indiquent en outre que l'insuline détémir présente un profil d'action plat et prolongé par rapport à celui de l'insuline NPH.

Des études cardiovasculaires ainsi qu'une gamme appropriée d'examen habituels sur le comportement et le fonctionnement des organes, et des études d'interaction ont été menées sur des rats et des chiens. Au moment de l'instauration du programme d'innocuité pharmacologique, la dose thérapeutique humaine provisoire devait être, selon les attentes, de 1,8 nmol/kg. La dose choisie devait correspondre à 100 fois la dose thérapeutique humaine, mais, en raison de la plus faible activité montrée dans les essais cliniques subséquents, les doses réelles n'étaient que de 15 à 25 fois supérieures.

Les doses utilisées chez les rongeurs atteignaient 180 nmol/kg. Chez les chiens, les plus fortes doses administrées étaient de 18 nmol/kg (tableau 11) en raison de la forte sensibilité de cette espèce à l'insulinothérapie. Aucun résultat imprévu n'a été observé. Chez les rats anesthésiés, une augmentation de la tension artérielle est survenue à 180 nmol/kg. Cette réaction serait attribuable au stress occasionné par l'hypoglycémie provoquée. Chez les chiens anesthésiés, une baisse de la tension artérielle est survenue à 18 nmol/kg (tableau 11), probablement entraînée par l'hypoglycémie. Un autre effet attendu vraisemblablement relié à l'hypoglycémie était une diminution de la diurèse spontanée (tableau 11) à des doses supérieures à la dose thérapeutique humaine

escomptée. Les doses étudiées étaient supérieures aux doses utilisées dans le programme de développement clinique et, par conséquent, jugées suffisantes.

En conclusion, le programme d'innocuité pharmacologique n'a fait émerger aucun problème d'innocuité.

Tableau 11 – Innocuité pharmacologique

| <i>Test</i> | <i>Doses¹ (nmol/kg)</i> | <i>Résultats</i> |
|---|------------------------------------|---|
| <i>Test d'Irwin, souris</i> | <i>0, 1,8, 18, 180</i> | <i>18 et 180 nmol/kg – effets mineurs et de courte durée observés chez quelques animaux : diminution de la réactivité, de l'activité spontanée et de l'exploration, accompagnée d'une certaine altération du réflexe d'enjambement.</i> |
| <i>Test locomoteur, souris</i> | <i>0, 1,8, 18, 180</i> | <i>18 et 180 nmol/kg – inhibition des mouvements statiques et du temps d'action significative sur le plan statistique et liée à la dose. Diminution marquée de l'action de se dresser sur les pattes de derrière.</i> |
| <i>Hexobarbitone, souris</i> | <i>0, 1,8, 18, 180</i> | <i>Aucun effet significatif sur le délai avant l'endormissement ou sur la durée du sommeil provoqué par l'hexobarbitone.</i> |
| <i>Alcool, souris</i> | <i>0, 1,8, 18, 180</i> | <i>Aucun effet significatif sur le délai avant l'endormissement ou sur la durée du sommeil provoqué par l'alcool. 180 nmol/kg – taux de mortalité similaire à celui observé dans le groupe témoin positif.</i> |
| <i>Activité anticonvulsivante, souris</i> | <i>0, 1,8, 18, 180</i> | <i>Aucun effet inhibiteur sur l'activité convulsivante provoquée par le pentétrazole.</i> |
| <i>Activité proconvulsivante, souris</i> | <i>0, 1,8, 18, 180</i> | <i>Aucun effet amplificateur sur l'activité convulsivante provoquée par le pentétrazole.</i> |
| <i>Effet analgésique, souris</i> | <i>0, 1,8, 18, 180</i> | <i>Aucun effet sur l'action de se tordre convulsivement provoquée par l'acide acétique chez la souris.</i> |
| <i>Température corporelle, rat</i> | <i>0, 1,8, 18, 180</i> | <i>Aucun effet significatif sur la température corporelle sur une période de 24 heures.</i> |
| <i>Test cardiovasculaire et respiratoire, rat</i> | <i>0, 1,8, 18, 180</i> | <i>Aucun effet en faibles doses (1,8 et 18 nmol/kg). Augmentation faible mais significative de la tension artérielle moyenne et diastolique, plus marquée 45 minutes après l'administration de la dose (180 nmol/kg). Aucune anomalie observée sur l'ECG. Aucun effet sur le système respiratoire.</i> |
| <i>Taux plasmatiques, rat anesthésié</i> | <i>0, 1,8, 18, 180</i> | <i>La concentration plasmatique liée à la dose a été atteinte. La concentration maximale a été atteinte 45 minutes après l'administration de la dose.</i> |
| <i>Test cardiovasculaire et respiratoire, chien</i> | <i>0, 0,18, 1,8, 18</i> | <i>Aucun effet en faibles doses (0,18 et 1,8 nmol/kg). 18 nmol/kg – faible diminution de la tension artérielle diastolique, devenant significative 3 à 4 heures après l'administration de la dose. Augmentation significative de la pO₂ dans le sang artériel 2 heures après l'administration de la dose. Aucun effet sur le système respiratoire.</i> |

| <i>Test</i> | <i>Doses¹ (nmol/kg)</i> | <i>Résultats</i> |
|---|---|--|
| <i>Métabolisme de l'eau et des électrolytes, rat</i> | <i>0, 1,8, 18, 180</i> | <i>Léger effet diurétique lié à la dose jusqu'à 4 heures suivant l'injection (18 à 180 nmol/kg). Réduction légère et transitoire de la densité de l'urine (18 nmol/kg). Augmentation du volume urinaire et de l'élimination d'électrolytes, diminution de la densité et de l'osmolalité (180 nmol/kg). Les effets étaient apparents pendant 4 heures suivant l'administration de la dose, mais avaient disparu dans les 24 heures.</i> |
| <i>Système nerveux autonome et muscle lisse, iléon de cochon d'Inde</i> | <i>0,1 nmol, 1 nmol, 10 nmol, 100 nmol, agonistes</i> | <i>Aucun effet sur la tension initiale ou la réponse contractile provoquée par les agonistes que sont l'histamine et l'acétylcholine.</i> |
| <i>Système digestif, souris</i> | <i>0, 1,8, 18, 180</i> | <i>Aucun effet significatif sur la motilité ou l'irritation gastro-intestinales à la surface de la muqueuse gastrique.</i> |

¹ dose unique

TOXICOLOGIE

La toxicité générale (toxicité d'une dose unique ou de doses répétées) a été évaluée après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse et sous-cutanée à des souris et à des rats, de même qu'après l'administration de doses répétées par voie sous-cutanée à des rats et à des chiens pendant une période allant jusqu'à 6 et 12 mois, respectivement. Ces études montrent que le pouvoir toxique de l'insuline détémir se limite aux effets directement ou indirectement reliés à l'hypoglycémie. Ce résultat va dans le même sens que les études publiées dans lesquelles une formule à action rapide (Novolin[®] **ge** Toronto), une formule à libération lente (Novolin[®] **ge** NPH) et un analogue de l'insuline à action très rapide (insuline lispro) ont causé très peu d'effets indésirables en dehors de ceux associés à l'hypoglycémie.

Tableau 12 – Aperçu de la toxicité d'une dose unique

| Espèce (souche, voie d'administration) | Animaux (M + F) par groupe | Doses (nmol/kg) | Dose maximale non mortelle observée (nmol/kg) |
|---|-----------------------------------|--|---|
| Rat (SD, s.c.) | 5 + 5 | 0, 375, 1 500, 6 000, 24 000 | Dose non mortelle la plus élevée : 24 000 nmol/kg chez les mâles et les femelles. |
| Rat (SD, i.v.) | 5 + 5 | 0, 375, 1 500, 6 000, 12 000, 24 000 | Dose non mortelle la plus élevée : 6 000 nmol/kg chez les mâles et les femelles. |
| Souris (NMRI, s.c.) | 5 + 5 | 0, 375, 1 500, 6 000, 24 000 | Dose non mortelle la plus élevée : 1 500 nmol/kg chez les mâles et les femelles. |
| Souris (NMRI, i.v.) | 5 + 5 | 0, 375, 750, 1 500, 3 000, 6 000, 12 000 | Dose non mortelle la plus élevée : 1 500 nmol/kg chez les mâles et les femelles. |

Tableau 13 – Aperçu de la toxicité de doses répétées

| Espèce (souche, voie d'administration) | Dose quotidienne (nmol/kg/jour) | Nombre d'animaux (expérience principale et récupération) | Durée | Résultats |
|--|--|--|--|--|
| Rat (SPRD, s.c.) | 0 (véhicule) | M : 12 (+ 6 cinétique); F : 12 (+ 6 cinétique) | 4 semaines | Aucun effet indésirable observé à plus de 300 nmol/kg/jour (à l'exception des effets locaux) |
| | 30 | M : 12 (+ 6 cinétique); F : 12 (+ 6 cinétique) | | |
| | 96 | M : 12 (+ 6 cinétique); F : 12 (+ 6 cinétique) | | |
| | 300 | M : 12 (+ 6 cinétique); F : 12 (+ 6 cinétique) | | |
| Rat (SPRD, s.c.) | 0 (véhicule) | M : 20+10; F : 20+10 | 3 mois (4 semaines de récupération) | Aucun effet indésirable observé à plus de 300 nmol/kg/jour (à l'exception des effets locaux) |
| | 30 | M : 20; F : 20 | | |
| | 96 | M : 20+10; F : 20+10 | | |
| | 300 | M : 20+10; F : 20+10 | | |
| | Solution témoin positive (Novolin® NPH, 144 nmol/kg/jour pendant 3 semaines, puis 72 nmol/kg/jour) | M : 20; F : 20 | | |
| Rat (SPRD, s.c.) | 0 (véhicule) | M : 25; F : 25 | 6 mois | Aucun effet indésirable observé à plus de 300 nmol/kg/jour (à l'exception des effets locaux) |
| | 30 | M : 25; F : 25 | | |
| | 96 | M : 25; F : 25 | | |
| | 300 | M : 25; F : 25 | | |
| | Solution témoin positive (Novolin® NPH, 72 nmol/kg/jour) | M : 25; F : 25 | | |
| Chien (beagle, s.c.) | 0 (véhicule) | M : 4; F : 4 | 4 semaines | Aucun effet indésirable observé à plus de 9 nmol/kg/jour (à l'exception des effets locaux) |
| | 3 | M : 4; F : 4 | | |
| | 6 | M : 4; F : 4 | | |
| | 9 | M : 4; F : 4 | | |
| Chien (beagle, s.c.) | 0 (véhicule) | M : 6; F : 6 | 3 mois (4 semaines de récupération) | Aucun effet indésirable observé à plus de 7,2 nmol/kg/jour |
| | 1,8 | M : 4; F : 4 | | |
| | 3,6 | M : 6; F : 6 | | |
| | 7,2 | M : 6; F : 6 | | |
| | Solution témoin positive (Novolin® ge NPH, 7,2 nmol/kg) | M : 4; F : 4 | | |
| Chien (beagle, s.c.) | 0 (véhicule) | M : 4; F : 4 | 6 mois | Aucun effet indésirable observé à plus de |
| | 1,8 | M : 4; F : 4 | | |

| Espèce (souche, voie d'administration) | Dose quotidienne (nmol/kg/jour) | Nombre d'animaux (expérience principale et récupération) | Durée | Résultats |
|--|---|--|---------|--|
| | 3,6 | M : 4; F : 4 | | 1,8 nmol/kg/jour |
| | 7,2 | M : 4; F : 4 | | |
| | Solution témoin positive (Novolin® NPH, 7,2 nmol/kg) | M : 4; F : 4 | | |
| Chien (beagle, s.c.) | 0 (véhicule) | M : 4; F : 4 | 12 mois | Aucun effet indésirable observé à plus de 7,2 nmol/kg/jour |
| | 1,8 | M : 4; F : 4 | | |
| | 3,6 | M : 4; F : 4 | | |
| | 7,2 | M : 4; F : 4 | | |
| | Solution témoin positive (Novolin® NPH, 7,2 nmol/kg/jour) | M : 4; F : 4 | | |

Mutagénicité

Une série d'expériences standard a été menée, comportant la réalisation du test d'Ames, du test des micronoyaux chez la souris et d'analyses visant à déceler les aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains. Les résultats de toutes ces expériences ont été négatifs. On en a conclu que l'insuline détémir n'était pas mutagène dans les conditions où se sont déroulées ces analyses.

Mitogénicité

Le pouvoir mitogène de l'insuline détémir a été comparé à celui de l'insuline humaine dans trois systèmes cellulaires différents, soit des cellules ovariennes de hamster chinois de souche K1 (CHO-K1), des fibroblastes de tumeur mammaire humaine (cellules MCF-7) et des cellules B10 d'ostéosarcome humain (cellules Saos/B10).

En conclusion, ces analyses font ressortir que le pouvoir mitogène de l'insuline détémir est inférieur à celui de l'insuline humaine, et que le rapport entre les pouvoirs mitogène et métabolique de l'insuline détémir est semblable à celui de l'insuline humaine.

Carcinogénicité

Aucun essai sur la carcinogénicité n'a été réalisé avec l'insuline détémir. L'analyse des études réalisées sur le pouvoir mitogène, la liaison aux récepteurs et la génotoxicité et des études de longue durée sur le rat montrent que l'insuline détémir présente un pouvoir carcinogène similaire ou inférieur à celui de l'insuline NPH.

Immunogénicité

La comparaison entre la réponse humorale à l'insuline détémir et celle des groupes parallèles de lapins traités par de l'insuline bovine ou porcine a servi à mesurer l'immunogénicité. Aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée entre les groupes recevant de l'insuline détémir et ceux recevant de l'insuline porcine, ce qui indique que l'immunogénicité de l'insuline détémir est soit inférieure, soit équivalente à celle de l'insuline porcine. Par contre, la différence de formation d'anticorps entre les groupes recevant de l'insuline détémir et de l'insuline bovine était significative sur le plan statistique et indiquait que l'insuline détémir était moins immunogène que l'insuline bovine.

Dans les études de toxicologie menées sur des rats et des chiens, la formation d'anticorps était soit absente, soit faible, ce qui indique que l'inhibition de l'insuline par des anticorps ne constituait pas un problème dans le cadre de ces études. De plus, une faible formation d'anticorps dans des études toxicologiques pourrait indiquer que l'insuline détémir présente une faible antigénicité chez les rats et les chiens.

Grossesse

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire, des rates ont reçu de l'insuline détémir avant l'accouplement, durant l'accouplement et tout au long de la grossesse, à des doses allant jusqu'à 300 nmol/kg/jour (3 fois la dose recommandée chez l'humain, selon la proportion de la surface sous la courbe [SSC] du plasma). Des doses de 150 et de 300 nmol/kg/jour ont généré des anomalies viscérales chez plusieurs portées. Des doses pouvant atteindre 900 nmol/kg/jour (environ 135 fois la dose recommandée chez l'humain selon la proportion de la SSC) ont été administrées à des lapines durant l'organogenèse. Une augmentation liée à la dose de l'incidence de fœtus présentant des anomalies à la vésicule biliaire, telles que vésicules biliaires de petite taille, bilobées, bipartites ou manquantes, a été observée à la dose de 900 nmol/kg/jour. Les études sur le développement d'embryons et de fœtus de rats et de lapins qui comportaient des groupes témoins sous insuline humaine ont indiqué que l'insuline détémir et l'insuline humaine avaient des effets similaires en matière d'embryotoxicité et de tératogénicité.

RÉFÉRENCES

1. Bott S, Tusek C et al. Insulin detemir under steady-state conditions: no accumulation and constant metabolic effect over time with twice daily administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2006; 23: 522-528
2. Lignes directrices de pratique clinique 2003 pour la prévention et la prise en charge du diabète au Canada. Association canadienne du diabète. *Journal canadien du diabète*; 27(2).
3. Danne T, Lüpke K, Walte K et al. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3087-3092.
4. Haak T, Tiengo A, Draeger E et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2005; 7: 56-64.
5. Hamilton-Wessler M, Buchanan TA, Haahr H, Hanks S, Bajwa R, Berrios F, Nakao S, Ross E, Bergman RN Alterations in Splanchnic glucose production reflects changes in NEFA extraction during fatty acid acetylated insulin infusion in humans Published: *Diabetes* 2001;50(2):A116.
6. Heise T, Nosek L, Biilmann Ronn B et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53:1614-1620.
7. Hermansen K et al, A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes, *Diabetes Care* 2006, 29(6), p. 1269-1274.
8. Home P, Bartley P, Russell-Jones D et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1081-1087.
9. Hordern SVM, Wright JE, Umpleby AM et al. Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16-h euglycaemic clamp. *Diabetologia* 2005; 48: 420-426.
10. Jacobsen LV, Popescu G, Plum A Pharmacokinetics of insulin detemir in subjects with renal or hepatic impairment Published: *Diabetes* 2002;51(Suppl. 2):A102.

11. Jhee SS, Lyness WH, Rojas PB et al. Similarity of insulin detemir pharmacokinetics, safety, and tolerability profiles in healthy Caucasian and Japanese American subjects. *Journal of Clinical Pharmacology* 2004; 44(3):258-64.
12. Kolendorf K, Ross GP, Pavlic-Renar I, et al, Insulin detemir lowers the risk of hypoglycemia and provides more consistent plasma glucose levels compared with NPH insulin in type 1 diabetes, *Diabetic Medecine* 2006, 23, p. 729-735.
13. Pieber TR, Draeger E, Kristensen A, Grill V. Comparison of three multiple injection regimens for type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabetic Medicine* 2005; 22(7):850-7.
14. Philis-Tsimikas A. et al, Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes, *Clinical Therapeutics* 2006, 28(10), p. 1569-1581.
15. Pieber TR, et al, Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy, *Diabetologia* 2007 DOI, 10.1111/j.1464-5491.2007.02113.
16. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005; 28(5):1107-1112.
17. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall M.A, Ludvigsson J Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2007; 24: 27-34.
18. Rosenstock J, et al, Insulin detemir added to oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes provides glycemic control comparable to insulin glargine with less weight gain, *Diabetes* 2006, 55 (Suppl. 1), Poster 555.
19. Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B et al. Effects of QD insulin detemir or Neutral Protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus Regimen. *Clinical Therapeutics* 2004; 26(5):724-736
20. Rašlová K, Bogoev M, Raz I et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004; 66(2):193-201.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Levemir[®] insuline détémir

Le présent feuillet d'information constitue la troisième et dernière partie de la « monographie » publiée lorsque la mise en marché de **Levemir[®]** a été approuvée au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements sur **Levemir[®]**.

Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou avec votre pharmacien.

Lisez attentivement ce feuillet avant de commencer votre insulinothérapie. Conservez ce feuillet. Vous aurez peut-être à le lire de nouveau.

Adressez-vous à votre médecin, à votre infirmière éducatrice en diabète ou à votre pharmacien si vous avez des questions.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit et ne doit pas être administré à d'autres personnes. Il pourrait leur nuire, même si les symptômes qu'elles présentent sont les mêmes que les vôtres.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Un feuillet contenant de l'information pour le patient est inclus dans chaque emballage.

Ce qu'est Levemir[®]

Levemir[®] (insuline détémir) est un analogue de l'insuline humaine utilisé pour traiter le diabète. **Levemir[®]** est un analogue de l'insuline humaine à action prolongée qui fait baisser votre glycémie. **Levemir[®]** présente un profil plat et prévisible pour le contrôle de la glycémie. La durée de son effet peut atteindre 24 heures selon la dose administrée. **Levemir[®]** peut être utilisé en association avec des antidiabétiques oraux ou une insuline prandiale de courte durée ou à action rapide. Comparativement à d'autres insulines, il est associé à un gain de poids plus faible.

Levemir[®] (insuline détémir) est indiqué pour:

- Le traitement des patients adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ayant besoin d'insuline (basale) à action prolongée pour le contrôle de l'hyperglycémie;
- Le traitement des patients pédiatriques atteints de diabète de type 1 ayant besoin d'insuline (basale) à action prolongée pour le contrôle de l'hyperglycémie.
L'innocuité et l'efficacité de **Levemir[®]** n'ont pas été étudiés chez les enfants de moins de 6 ans;

- Le traitement du diabète de type 2 en association avec des antidiabétiques oraux chez les patients adultes dont le contrôle métabolique est inadéquat avec des antidiabétiques oraux seuls.

Levemir[®] est aussi recommandé en association avec une insuline prandiale de courte durée ou à action rapide.

Situations où **Levemir**[®] ne devrait pas être employé

N'utilisez pas **Levemir**[®] :

- Si vous sentez venir une hypo (le terme « hypo » est une abréviation servant à désigner une réaction hypoglycémique ou une glycémie trop basse). Lisez la section « *Quoi faire en cas d'urgence* » pour obtenir plus de renseignements sur les hypos;
- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'insuline détémir, au métacrésol ou à tout autre ingrédient que contient cette insuline. Faites attention aux signes de réaction allergique (lisez la section « *Effets secondaires possibles* »).

Ingrédient médicinal

L'ingrédient actif de **Levemir**[®] est un analogue de l'insuline humaine appelé **insuline détémir**.

Ingrédients non médicinaux importants

Phosphate disodique dihydraté, glycérol, métacrésol, phénol, chlorure de sodium, acétate et eau pour injection. De l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

Pour la liste complète des ingrédients non médicinaux, voir la Partie I de la monographie.

Formes posologiques

Levemir[®] est offert par Novo Nordisk Canada sous la forme suivante :

- cartouche **Levemir**[®] Penfill[®] de 3 mL (conçue pour être utilisée avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk).

Les cartouches **Levemir**[®] Penfill[®] sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine[®]. Novo Nordisk ne peut être tenue responsable du mauvais fonctionnement dû à l'utilisation de cartouches **Levemir**[®] Penfill[®] avec des produits qui ne répondent pas aux mêmes caractéristiques techniques ou normes de qualité que les aiguilles NovoFine[®].

MISES EN GARDE ET

PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou pharmacien **avant d'utiliser *Levemir*[®]** :

- Si vous éprouvez des problèmes au niveau des reins ou du foie, ou encore avec vos glandes surrénales, votre hypophyse ou votre thyroïde;
- Si vous consommez de l'alcool, faites attention aux signes d'hypo;
- Si vous faites de l'exercice à un rythme plus intense que d'habitude ou voulez changer vos habitudes alimentaires;
- Si vous êtes malade, continuez tout de même à prendre votre insuline;
- Si vous partez à l'étranger, sachez que les voyages vous faisant traverser plusieurs fuseaux horaires peuvent avoir un effet sur vos besoins en insuline;
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez, consultez votre médecin;
- Si vous conduisez ou utilisez des outils ou de la machinerie, faites attention aux signes d'hypo. Pendant une hypo, votre capacité de concentration et de réaction est amoindrie. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machinerie si vous sentez venir une hypo.

Si vous êtes fréquemment victime d'hypos ou que vous avez de la difficulté à les reconnaître, demandez à votre médecin si vous devriez continuer de conduire ou d'utiliser de la machinerie.

Avant de partir en voyage, vérifiez avec votre médecin ou pharmacien si *Levemir*[®] est en vente dans d'autres pays. Si possible, apportez suffisamment de *Levemir*[®] avec vous pour la durée de votre séjour.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous prenez d'autres médicaments

De nombreux médicaments modifient la façon dont le glucose agit dans votre organisme. Par conséquent, ces médicaments peuvent avoir un effet sur votre besoin en insuline. Vous trouverez ci-dessous la liste des médicaments les plus fréquents qui sont susceptibles d'avoir un effet sur votre insulinothérapie. Informez votre médecin ou votre pharmacien de la prise de tout autre médicament ou de sa modification, même s'il s'agit d'un médicament en vente libre.

Votre besoin en insuline peut changer si vous prenez aussi les médicaments suivants : antidiabétiques oraux; inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO); bêta-bloquants; inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; acide acétylsalicylique (aspirine); diurétiques thiazidiques; glucocorticoïdes (sauf en administration topique);

hormone thyroïdienne; sympathomimétiques bêta; hormone de croissance; danazol; octréotide et lanréotide.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Mode d'emploi de *Levemir*[®]

Discutez de vos besoins en insuline avec votre médecin et votre infirmière éducatrice en diabète. Suivez leurs conseils à la lettre. Ce feuillet n'est qu'un guide général.

Si votre médecin a changé le type ou la marque d'insuline que vous preniez, il devra peut-être ajuster votre dose.

Avant d'utiliser *Levemir*[®] :

- Vérifiez l'étiquette pour vous assurer qu'il s'agit de la bonne préparation d'insuline;
- Vérifiez toujours la cartouche Penfill[®], notamment le bouchon en caoutchouc (piston). N'utilisez pas la cartouche si vous constatez qu'elle est endommagée ou s'il y a un espace entre le bouchon en caoutchouc et l'étiquette blanche du code à barres. Rapportez-la à votre fournisseur ou communiquez avec Novo Nordisk Canada, au 1-800-465-4334, pour obtenir de l'aide.
- Désinfectez la membrane de caoutchouc à l'aide d'un tampon d'alcool.

N'utilisez pas *Levemir*[®] :

- Avec les pompes à perfusion d'insuline;
- Si votre cartouche Penfill[®] ou le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk qui la contient est tombé, a été endommagé ou a été écrasé car il y a un risque de fuite d'insuline;
- Si l'insuline n'a pas été entreposée de façon appropriée ou a été congelée (lisez la section « *Conservation de **Levemir**[®] Penfill[®] » »);*
- Si l'insuline n'a pas une apparence limpide et incolore.

Ne tentez pas de recharger une cartouche *Levemir*[®] Penfill[®].

La cartouche *Levemir*[®] Penfill[®] a été conçue pour être utilisée avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine[®], qui font partie du **Système intégré**[®].

Si votre traitement prévoit l'utilisation de *Levemir*[®] Penfill[®] et d'une autre insuline contenue dans une cartouche Penfill[®], utilisez deux dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk, un pour chaque sorte d'insuline.

Par mesure de précaution, ayez toujours avec vous une seringue et de l'insuline additionnelle au cas où vous perdriez ou endommageriez votre dispositif d'injection d'insuline.

Mode d'utilisation de cette insuline

Levemir[®] est conçu pour être injecté sous la peau (par voie sous-cutanée). N'injectez jamais votre insuline directement dans une veine ou un muscle. Alternez toujours les sites d'injection dans une même région pour éviter la formation de bosses (lisez la section « *Effets secondaires possibles* »). Les endroits du corps énoncés ci-après sont les plus appropriés pour faire une injection : l'avant des cuisses, la partie avant de la taille (abdomen) ou le haut des bras.

Vous devez mesurer régulièrement votre glycémie.

Méthode d'injection de cette insuline

- Injectez l'insuline sous la peau. Utilisez la technique d'injection recommandée par votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète, et décrite dans le manuel de votre dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk.
- Laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes pour être certain d'avoir administré la totalité de la dose.
- Après chaque injection, assurez-vous d'enlever l'aiguille. Sinon, un changement de température pourrait causer une fuite d'insuline.

Surdosage

Causes d'une hypo

Vous êtes victime d'une hypo lorsque votre glycémie est trop basse. Cela peut survenir lorsque :

- vous prenez une dose trop élevée d'insuline;
- vous mangez trop peu ou sautez un repas;
- vous faites plus d'exercice que d'habitude.

Si votre glycémie est trop élevée

Votre glycémie peut être trop élevée (ce phénomène est appelé hyperglycémie).

Les signes avant-coureurs apparaissent de façon graduelle. Ils comprennent : besoin d'uriner plus fréquent, sensation de soif, perte d'appétit, nausées ou vomissements, sensation de somnolence ou de fatigue, peau rouge et sèche, bouche sèche et haleine fruitée (odeur d'acétone).

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces signes, mesurez votre glycémie; vérifiez, si vous le pouvez, s'il y a des corps cétoniques dans votre urine; puis consultez immédiatement un médecin.

Ces signes peuvent indiquer la présence d'une affection très grave appelée acidocétose diabétique. Si elle n'est pas traitée, cette affection peut entraîner un coma diabétique et la mort.

Causes d'hyperglycémie :

- oubli de la prise d'insuline;
- prises répétitives d'une dose insuffisante d'insuline;
- infection ou fièvre;
- ingestion d'une plus grande quantité de nourriture que d'habitude;
- moins d'exercice que d'habitude.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Que faire en cas d'urgence

Si vous faites une hypo (hypoglycémie)

Faire une hypo signifie que votre glycémie est trop basse.

Les signes avant-coureurs d'une hypo peuvent survenir soudainement et comprendre : sueur froide, peau pâle et froide, maux de tête, battements cardiaques rapides, nausée ou vomissement, sensation de grande faim, troubles temporaires de la vision, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblements, sensation d'anxiété, confusion et troubles de la concentration.

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces signes : avalez quelques comprimés de glucose ou une collation riche en glucides (bonbons, biscuits, jus de fruits), puis reposez-vous.

Ne prenez pas d'insuline si vous sentez venir une hypo.

Gardez sur vous des comprimés de glucose, des bonbons, des biscuits ou du jus de fruits, au cas où vous en auriez besoin.

Dites à vos parents, à vos amis et à vos collègues proches de poser les gestes suivants si vous perdez connaissance (devenez inconscient) : vous tourner sur le côté et demander immédiatement une assistance médicale.

Ils ne doivent pas vous donner à manger ni à boire. Vous risqueriez de vous étouffer.

- Si une hypoglycémie grave n'est pas traitée, elle peut provoquer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort;
- Si une hypo vous fait perdre connaissance, ou si vous êtes souvent victime d'hypos, parlez-en à votre médecin. Vous pourriez avoir à modifier la quantité d'insuline que vous prenez ou le moment où vous la prenez, la quantité de nourriture que vous mangez ou la quantité d'exercices que vous faites.

Utilisation de glucagon

Une injection de l'hormone appelée glucagon, faite par une personne sachant comment l'utiliser, pourrait vous permettre de récupérer plus rapidement d'une perte de conscience. Si vous recevez du glucagon, vous devrez ingérer des glucides ou une collation sucrée dès que vous aurez repris conscience. Si vous ne répondez pas au traitement par le glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital. Communiquez avec votre médecin ou le service d'urgence d'un hôpital après avoir reçu une injection de glucagon. Vous devez découvrir la cause de votre hypo afin d'éviter que cela se reproduise.

Effets secondaires possibles

Comme tous les médicaments, **Levemir**[®] peut occasionner des effets secondaires qui n'affecteront toutefois pas toutes les personnes le prenant. La prise d'une dose trop élevée de **Levemir**[®] peut entraîner une glycémie trop basse (hypoglycémie). L'hypoglycémie est l'effet secondaire le plus courant de l'insuline, y compris de **Levemir**[®]. Reportez-vous à la section « *Que faire en cas d'urgence* ».

Effets secondaires fréquents (moins de 1 sur 10)

Réactions au site d'injection : Des réactions (rougeur, enflure, inflammation, démangeaisons et ecchymose) peuvent apparaître au site d'injection. Ces réactions disparaissent habituellement quelques semaines après le début de votre insulinothérapie. Si elles persistent, consultez votre médecin. Si vous manifestez des réactions graves ou persistantes, vous devrez peut-être cesser de prendre **Levemir**[®] et passer à une autre insuline.

Effets secondaires peu fréquents (moins de 1 sur 100)

Signes d'allergie : De l'urticaire et une éruption cutanée peuvent apparaître.

Consultez un médecin immédiatement :

- Si les signes d'allergie susmentionnés se manifestent, ou
- Si vous vous sentez soudainement mal et que vous présentez les symptômes suivants : transpiration; vomissements; difficultés à respirer; battements cardiaques rapides; sensation d'étourdissement.

Vous pourriez être victime d'une réaction allergique grave très rare à **Levemir**[®] ou à l'un de ses ingrédients (phénomène appelé réaction allergique généralisée). Reportez-vous également à la section « *Avant d'utiliser **Levemir**[®]* ».

Troubles de la vision : Lorsque vous débutez votre insulinothérapie, votre vision peut être perturbée, mais cette réaction est habituellement passagère.

Réactions au site d'injection : Si vous choisissez trop souvent le même endroit, il peut y avoir perte de tissu graisseux sous-cutané (lipoatrophie) ou épaissement de tissu graisseux sous-cutané (lipohypertrophie) au site d'injection. Changer d'endroit à chaque injection peut aider à prévenir les changements cutanés. Si vous remarquez que votre peau est toute piquée ou épaisse au site d'injection, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière éducatrice en diabète. Ces réactions peuvent s'aggraver ou modifier l'absorption de l'insuline à cet endroit.

Enflure au niveau des articulations : Lorsque vous commencez votre insulinothérapie, une rétention d'eau peut causer de l'enflure autour de vos chevilles et d'autres articulations. Elle disparaîtra rapidement.

Effets secondaires rares (moins de 1 sur 1 000)

Sensations désagréables : Une amélioration rapide de votre contrôle glycémique peut causer des sensations désagréables (engourdissement, faiblesse ou douleur) au niveau des jambes et des bras. Ces symptômes disparaissent généralement. Si un des effets secondaires s'aggrave ou que vous constatez l'apparition d'effets secondaires non mentionnés dans ce feuillet, informez-en votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

Conservation de **Levemir**[®]

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Quand il n'est pas utilisé, **Levemir**[®] doit être conservé au réfrigérateur à une température de 2°C à 8°C, dans un endroit éloigné du congélateur. Ne le congelez pas.

Quand il est utilisé ou emporté à titre de rechange, **Levemir**[®] ne doit pas être conservé au réfrigérateur. Vous pouvez l'avoir avec vous et le conserver à la température ambiante (à moins de 30°C) jusqu'à 42 jours.

Penfill[®] : En dehors des périodes d'utilisation, conservez toujours votre cartouche **Penfill**[®] dans son emballage afin de la protéger de la lumière.

Levemir[®] ne doit pas être exposé à la chaleur excessive ni aux rayons du soleil.

N'utilisez pas **Levemir**[®] après la date de péremption imprimée sur l'étiquette et l'emballage.

Ne jetez pas **Levemir**[®] dans les eaux usées ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien la façon de vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. L'élimination appropriée des médicaments contribue à la protection de l'environnement.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

À l'aide du programme Canada Vigilance, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments afin de surveiller leur innocuité. Si vous croyez avoir eu une réaction grave ou inattendue au présent médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :

Par téléphone sans frais : 1-866-234-2345

Par télécopieur sans frais : 1-866-678-6789

Site Web : www.santecanada.gc.ca/medeffet

Par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par courrier :

Bureau national de Canada Vigilance

Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés

Direction des produits de santé commercialisés

Direction générale des produits de santé et des aliments

Santé Canada

Pré Tunney, I.A. 0701C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Remarque : Pour obtenir des renseignements relatifs au traitement d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de le déclarer à Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

PLUS D'INFORMATION

Ce à quoi ressemble Levemir[®] et contenu de l'emballage

Levemir[®] se présente sous la forme d'une solution aqueuse, limpide et incolore, fournie en cartouches Penfill[®] de 3 mL et conditionnée en emballages de 5 cartouches.

1 mL contient 100 U (unités) d'insuline détémir.

Une cartouche Penfill[®] contient 3 mL d'insuline, soit 300 U.

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigées pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Novo Nordisk Canada, au 1-800-465-4334.

La dernière approbation de ce feuillet : Octobre 2008
© Octobre 2008 Novo Nordisk A/S

Fabriqué par :

Pour plus de renseignements, s'adresser à :

Novo Nordisk Canada Inc.

Mississauga (Ontario), Canada

L4W 5L6

1 • 800 • 465 • 4334

www.novonordisk.ca

**Novo Nordisk[®], Levemir[®], Penfill[®], NovoFine[®] et
Système intégré[®]** sont des marques déposées de
Novo Nordisk A/S et utilisées par Novo Nordisk Canada Inc.
sous licence.

