

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Levemir®

(insuline détémir)

Levemir® Penfill® 100 U/mL, solution injectable dans une cartouche

Solution injectable

Norme interne

Agent antidiabétique

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

Date d'approbation :
23 juin 2011

Numéro de contrôle : 145825

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	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ÉTUDES CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	28
TOXICOLOGIE	31
RÉFÉRENCES	35
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	37

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 injectable, 100 U/mL	Phosphate disodique dihydraté, glycérol, 3-méthylphénol, phénol, chlorure de sodium, acétate et eau pour injection. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

DESCRIPTION

Levemir® (insuline détémir) est une solution stérile d'insuline détémir injectable. L'insuline détémir est un analogue de l'insuline basale à action prolongée, d'une durée pouvant atteindre 24 heures. Elle est produite au moyen d'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 2 qui ont besoin d'insuline (basale) à action prolongée pour maîtriser l'hyperglycémie;
- le traitement des enfants atteints de diabète de type 1 qui ont besoin d'insuline (basale) à action prolongée pour maîtriser l'hyperglycémie. L'innocuité et l'efficacité de Levemir® n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de moins de six ans;
- le traitement du diabète de type 2 en association avec des antidiabétiques oraux (metformine ou sulfonylurées) chez les patients adultes dont la régulation métabolique est inadéquate lorsque les antidiabétiques oraux sont administrés seuls. Pour des raisons de sécurité, l'utilisation d'insuline en association avec une thiazolidinédione n'est pas indiquée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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 obtenir une liste complète des ingrédients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

Levemir® (insuline détémir) est contre-indiqué pendant les épisodes d'hypoglycémie (voir la section HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSE).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insulinothérapie. Elle peut survenir à différents moments, comme c'est le cas avec toutes les insulines. Tous les patients diabétiques traités avec de l'insuline doivent donc surveiller leur glycémie (voir la section HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSE).
- Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et même la mort (voir la section SYSTÈME ENDOCRINIEN ET MÉTABOLISME – HYPOGLYCÉMIE).
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Les insulines ne doivent pas être utilisées si elles ne sont pas limpides et incolores ou s'il s'est formé un dépôt de particules solides sur la paroi de la fiole ou de la cartouche (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Les insulines à action prolongée ou les suspensions ne doivent PAS être administrées par voie intraveineuse (IV) ni être utilisées avec des pompes à perfusion d'insuline.
- Levemir® ne doit pas être mélangé avec une autre insuline (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Généralités

Dans le cas de l'utilisation de Levemir® en association avec un antidiabétique oral (metformine ou sulfonylurée), veuillez consulter la monographie du produit respectif pour connaître les mises en garde et les précautions.

L'administration de doses inadéquates ou l'interruption 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 de l'hyperglycémie apparaissent graduellement sur une période de quelques heures ou de quelques jours et comprennent la soif, une fréquence accrue des mictions, des nausées, des vomissements, de la somnolence, une peau rouge et sèche, une sécheresse de la bouche, une perte d'appétit ainsi qu'une odeur d'acétone dans l'haleine. Le non-traitement des épisodes d'hyperglycémie chez une personne atteinte du diabète de type 1 finit par entraîner une acidocétose, qui peut mettre la vie du patient en danger.

Le stress ou une maladie concomitante, notamment une infection ou des états fébriles, peut accroître les besoins en insuline. Dans ces situations, le patient doit communiquer avec son médecin et surveiller sa glycémie de près.

L'hypokaliémie fait partie des effets indésirables possibles de toute insulinothérapie. Elle peut survenir chez les patients qui prennent des médicaments dans le but d'abaisser leur taux de potassium sanguin ou qui ont perdu du potassium pour une autre raison, par exemple une diarrhée (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Les thiazolidinédiones (TZD), prises seules ou en association avec d'autres antidiabétiques (notamment l'insuline), peuvent provoquer une insuffisance cardiaque et un œdème. La prise d'insuline en association avec une TZD n'est pas indiquée pour le traitement du diabète de type 2. Veuillez consulter la monographie de la TZD en question pour connaître les mises en garde et les précautions à prendre dans le cas où vous envisagez de l'administrer en association avec une insuline, notamment Levemir®.

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lié à la prise de Levemir[®], comme c'est le cas pour toute insulinothérapie.

Des réactions hypoglycémiques peuvent être associées à l'administration de toute préparation d'insuline, y compris Levemir[®]. Les premiers symptômes de l'hypoglycémie peuvent être différents ou moins prononcés dans certaines conditions, notamment un diabète présent depuis longtemps, une neuropathie liée au diabète, la prise de certains médicaments, par exemple des bêta-bloquants, ou un traitement plus intensif du diabète.

Il faut informer les patients dont la maîtrise de la glycémie est grandement améliorée, notamment par une insulinothérapie plus intensive, que les symptômes précurseurs de l'hypoglycémie ressentis habituellement peuvent changer. Par ailleurs, ces symptômes peuvent disparaître chez les patients qui sont atteints de diabète depuis longtemps.

Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES et HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSE).

L'omission d'un repas ou l'accomplissement d'une activité physique intense et imprévue peut causer une hypoglycémie.

Les maladies concomitantes, notamment les infections et la fièvre, accroissent généralement les besoins du patient en insuline. Les maladies concomitantes associées aux reins et au foie, et celles qui touchent les glandes surrénales, la glande thyroïde ou l'hypophyse peuvent nécessiter une modification de la dose d'insuline.

L'hypoglycémie peut survenir quel que soit le type d'insuline utilisé et entraîner de la fatigue, des sueurs, des palpitations, une modification du comportement, la faim, des convulsions et un évanouissement ou, dans des cas extrêmes et sans symptôme reconnaissable, la mort.

Il est possible que certaines personnes ne se rendent pas compte que leur glycémie est faible.

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

Hyperglycémie

L'administration de doses inadéquates ou l'interruption 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 de l'hyperglycémie apparaissent graduellement sur une période de quelques heures ou de quelques jours et comprennent la soif, une fréquence accrue des mictions, des nausées, des vomissements, de la somnolence, une peau rouge et sèche, une sécheresse de la bouche, une perte d'appétit ainsi qu'une odeur d'acétone dans l'haleine. Le non-traitement des épisodes d'hyperglycémie chez une personne atteinte du diabète de type 1 finit par entraîner une acidocétose, qui peut mettre la vie du patient en danger.

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – TOXICOLOGIE.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Insuffisance hépatique : Comme pour les autres insulines, il est possible que les doses de Levemir® doivent être ajustées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Système immunitaire

Réaction allergique locale :

Comme c'est le cas pour toute insulinothérapie, des réactions (douleur, rougeur, démangeaisons, urticaire, enflure, ecchymose et inflammation) peuvent survenir au point d'injection. La rotation continue des points d'injection dans une région donnée peut contribuer à réduire ou à prévenir ces réactions. Ces réactions disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Dans de rares cas, elles peuvent nécessiter l'interruption du traitement avec Levemir®.

Réaction allergique systémique :

L'insulinothérapie entraîne rarement des réactions allergiques systémiques. Ces réactions peuvent être caractérisées par des éruptions cutanées généralisées accompagnées de prurit, un essoufflement, une respiration sifflante et une baisse de la tension artérielle. Dans les cas graves, la vie du patient peut être en jeu, par exemple dans le cas d'une réaction anaphylactique.

Production d'anticorps :

L'administration d'insuline peut causer la formation d'anticorps contre l'insuline. Une corrélation positive a été observée dans les études cliniques entre la dose de Levemir® (insuline détémir) et la formation d'anticorps spécifiques de l'insuline détémir, mais elle ne semble pas avoir d'incidence sur l'HbA1c. Les effets à long terme de ces anticorps sur la maîtrise de la glycémie sont à l'étude (voir PARTIE II : ÉTUDES CLINIQUES).

Fonction rénale

Insuffisance rénale : Comme pour les autres insulines, il est possible que les doses de Levemir® doivent être ajustées chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Populations particulières

Femmes enceintes : Il n'existe aucune expérience clinique portant sur Levemir® pendant la grossesse ou l'allaitement. Les études sur la reproduction effectuées sur des animaux n'ont permis de déceler aucune différence entre Levemir® et l'insuline humaine en ce qui a trait à l'embryotoxicité et à la tératogénicité.

En général, une intensification du contrôle de la glycémie et du suivi effectué auprès des femmes enceintes atteintes de diabète est recommandée tout au long de la grossesse et durant la période où une grossesse est envisagée. Les besoins en insuline diminuent habituellement durant le premier trimestre et s'accroissent ensuite au cours des deuxième et troisième trimestres. En général, après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent rapidement aux valeurs observées avant la grossesse.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si Levemir® passe dans le lait maternel en quantité importante. Pour cette raison, il faut user de prudence lorsque Levemir® est administré à une femme qui allaite. La dose d'insuline, l'alimentation ou les deux peuvent devoir être ajustées chez les patientes diabétiques qui allaitent.

Gériatrie : Aucune différence pertinente sur le plan clinique n'a été notée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes en ce qui a trait à la pharmacocinétique de Levemir®.

Comme pour toutes les insulines, le contrôle de la glycémie des patients âgés ou présentant une insuffisance rénale ou hépatique doit être intensifié et la posologie de l'insuline détémir doit être individualisée.

Pédiatrie : Les propriétés pharmacocinétiques de Levemir® ont été étudiées chez des enfants âgés de 6 à 12 ans et chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans, puis comparées à celles d'adultes atteints du diabète de type 1. Elles étaient similaires dans les trois groupes. L'efficacité et l'innocuité de Levemir® ont été démontrées chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans. Il n'existe pas de données sur l'efficacité et l'innocuité pédiatriques pour appuyer des recommandations posologiques visant les enfants de moins de 6 ans.

Autres : Les maladies comme l'acromégalie, le syndrome de Cushing, l'hyperthyroïdie et le phéochromocytome peuvent compliquer la maîtrise du diabète.

Surveillance et examens de laboratoire

Comme pour toute insulinothérapie, la réponse thérapeutique à Levemir® doit être surveillée au moyen de tests de glycémie périodiques. L'hémoglobine glycosylée doit être mesurée tous les 3 à 4 mois chez tous les patients qui prennent de l'insuline.

Changement de l'insuline administrée :

Lorsqu'un patient passe d'une insuline à une autre, y compris les insulines animales, les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent changer et être moins prononcés que ceux de l'insuline précédente. Le changement du type ou de la marque d'insuline d'un patient doit uniquement se faire sous surveillance médicale étroite. Les changements en ce qui a trait au dosage, au moment de l'administration, au fabricant, au type d'insuline (p. ex. l'insuline ordinaire, l'insuline NPH ou les analogues de l'insuline) ou à la méthode de fabrication (ADN recombinant par rapport à une source animale) peuvent nécessiter un ajustement de la posologie. Il est également parfois nécessaire d'ajuster le traitement antidiabétique oral concomitant. Si un ajustement est requis, il peut être fait avec les premières doses ou durant les premières semaines ou mois, et sous supervision médicale.

Information à communiquer aux patients

Il faut informer les patients des avantages et des inconvénients possibles de Levemir® (insuline détémir), y compris des effets secondaires possibles. Il faut également leur offrir de façon continue de l'information et des conseils sur les insulinothérapies, les dispositifs d'administration existants, la gestion des habitudes de vie, l'autosurveillance, les complications associées à une insulinothérapie, le moment de l'administration, l'utilisation des dispositifs d'injection et l'entreposage de l'insuline.

Pour une maîtrise optimale de la glycémie, l'autosurveillance régulière doit être envisagée dans le cas de l'utilisation de Levemir®.

Il faut indiquer aux femmes qui sont enceintes ou qui projettent d'avoir un enfant la nécessité d'en discuter avec leur médecin.

Mélange de l'insuline

Levemir® NE DOIT PAS être mélangé avec une autre insuline.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le profil d'innocuité de Levemir[®] (insuline détémir) observé lors des études cliniques est semblable à ceux des préparations d'insuline humaine de Novo Nordisk.

Les effets indésirables observés avec Levemir[®] sont principalement liés à la dose et sont causés par l'effet pharmacologique de l'insuline. L'hypoglycémie est un effet indésirable fréquent. Elle peut se produire si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline. Les études cliniques révèlent qu'une hypoglycémie majeure, c'est-à-dire qui nécessite l'intervention d'une tierce partie, survient chez environ 6 % des patients adultes traités avec Levemir[®]. Une hypoglycémie grave peut causer un évanouissement ou des convulsions. Elle peut entraîner une altération temporaire ou permanente des fonctions cérébrales et même la mort.

Les réactions au point d'injection sont plus fréquentes avec Levemir[®] qu'avec l'insuline humaine. Parmi ces réactions, mentionnons la rougeur, l'inflammation, les ecchymoses, l'enflure et les démangeaisons. Elles sont généralement mineures et temporaires, c'est-à-dire qu'elles disparaissent normalement après quelques jours ou quelques semaines.

Effets indésirables chez les adultes et les enfants

Les effets indésirables avec Levemir[®] sont principalement liés à la dose et sont causés par l'effet pharmacologique de l'insuline. Environ 12 % des adultes traités avec Levemir[®] présentent des effets indésirables. Dans l'étude clinique menée chez des patients âgés de 6 à 17 ans, 9,5 % d'entre eux ont présenté des effets indésirables avec 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 observés dans le cadre des 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 chez 3 747 sujets atteints du diabète de type 1 ou 2 : 518 dans le cadre d'essais pharmacologiques, 195 dans le cadre d'essais de courte durée et 3 034 dans le cadre d'essais à moyen ou à long terme (notamment les essais 1385, 1372 et 1379). Quelque 862 sujets supplémentaires ont été exposés à Levemir[®] dans le cadre de trois essais (à moyen et à long terme) de phase 3 où Levemir[®] a été utilisé comme traitement d'appoint ajouté à des antidiabétiques oraux chez des sujets atteints du diabète de type 2 (données résumées ci-après).

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, l'interruption du traitement en raison des effets indésirables est survenue chez 1,7 % des sujets traités avec Levemir[®] et chez 1,1 % des sujets traités avec des agents de référence (principalement l'insuline NPH).

Les effets indésirables signalés dans le cadre de ces essais cliniques contrôlés chez des sujets âgés de 6 à 17 ans et atteints de diabète de type 1 étaient semblables à ceux observés chez les adultes. Toutefois, la fréquence globale des épisodes hypoglycémiques majeurs nécessitant l'intervention d'une tierce partie était plus élevée pour ce groupe d'âge (16 % avec Levemir[®] comparativement à 20 % avec l'insuline NPH). Seulement quelques épisodes de ce type ont été signalés comme effets indésirables. Les effets indésirables graves signalés avec Levemir[®] et l'insuline NPH chez les

enfants (indépendamment de la corrélation avec les produits à l'essai) étaient les suivants : gastro-entérite (2,2 contre 0 %), fractures osseuses (0,9 contre 0 %), cétose (1,3 contre 1,9 %), blessure accidentelle (0,4 contre 1,7 %) et convulsions (0,9 % dans les deux groupes).

Effets indésirables graves ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude :

Aucun effet indésirable grave ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude n'a été signalé pour Levemir® ou l'insuline NPH chez ≥ 1 % des sujets.

Les effets indésirables graves ayant un lien possible ou probable avec le médicament à l'étude et ayant été signalés chez < 1 % des sujets pour Levemir® et l'insuline NPH dans les essais cliniques comparatifs (chez plus de un sujet, avec une fréquence plus élevée pour Levemir® que pour l'insuline NPH) sont les suivants :

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie.

Effets indésirables, indépendamment du lien avec le médicament à l'étude :

Tableau 1 – Effets indésirables signalés avec Levemir® et l'insuline NPH chez ≥ 1 % des sujets, indépendamment du lien avec le médicament

Classe de système d'organes	Levemir® n = 3 747 (%)	Insuline NPH n = 2 084 (%)
Troubles de l'appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	16,4	16,3
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		
Maux de tête	16,0	14,5
Étourdissements	1,8	0,9
Troubles du système gastro-intestinal		
Douleurs abdominales	4,2	3,0
Diarrhée	3,2	4,2
Nausées	3,0	2,6
Gastro-entérite	3,4	3,1
Vomissements	1,9	2,1
Odontalgies	1,5	1,6
Dyspepsie	1,2	1,8
Troubles généraux – organisme entier		
Symptômes pseudogrippaux	5,4	5,4
Dorsalgies	3,3	3,0
Fatigue	1,5	0,9
Fièvre	1,4	1,2
Douleurs	1,2	0,9
Troubles de l'appareil locomoteur		
Arthralgie	1,9	1,9
Douleurs osseuses	1,0	1,3
Myalgie	0,7	1,4
Troubles immunitaires		

Classe de système d'organes	Levemir® n = 3 747 (%)	Insuline NPH n = 2 084 (%)
Infection virale	2,0	2,2
Infection	1,2	1,4
Troubles de la vue		
Trouble rétinien	2,4	2,4
Conjonctivite	0,7	1,1
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 point d'injection	1,7	0,6
Troubles de l'appareil urinaire		
Infection urinaire	1,5	1,3
Troubles cardiovasculaires, généraux		
Hypertension	0,8	1,0
Troubles de l'appareil génital 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 (NN304-1632, NN304-1373, NN304-1530), de moyenne ou longue durée, ont été menées pour évaluer l'ajout de Levemir® comme traitement d'appoint à des antidiabétiques oraux chez des sujets atteints de 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 atteints de 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 traité avec Levemir®, 2 % dans le groupe recevant de l'insuline NPH et 4 % dans le groupe recevant de l'insuline glargine.

Les effets indésirables les plus fréquents avec Levemir® étaient l'infection des voies respiratoires supérieures et les maux de tête. En ce qui concerne les effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des sujets, les seuls effets signalés plus fréquemment avec Levemir® qu'avec les agents de référence étaient les troubles au point d'injection, les cystites et l'hyperhidrose.

Les seuls effets indésirables ayant un lien possible ou probable avec les médicaments à l'étude et signalés chez ≥ 1 % des sujets étaient les suivants : maux de tête (dans tous les groupes de traitement), troubles au point d'injection (dans les groupes recevant l'insuline détémir et l'insuline NPH) et œdème périphérique, hypoglycémie et étourdissements (dans le groupe recevant l'insuline glargine).

Aucun effet indésirable grave n'a été signalé chez ≥ 1 % des sujets recevant Levemir® ou l'insuline NPH. Dans le groupe recevant de 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 peu fréquents (<1 %) observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été signalés à une fréquence de <1 % pour Levemir® et l'insuline NPH dans le cadre d'essais cliniques comparatifs (chez plus de un sujet, avec une fréquence plus élevée pour Levemir® que pour l'insuline NPH), indépendamment du lien avec le médicament.

Troubles de l'appareil respiratoire : pneumonie, laryngite, asthme, trachéite, troubles respiratoires et œdème pulmonaire.

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

Troubles du système gastro-intestinal : gastrite, constipation, troubles dentaires, gingivite, troubles gastro-intestinaux (non précisés par ailleurs), hémorroïdes, sécheresse de la bouche, colite, reflux gastro-œsophagien, carie dentaire aggravée, dysphagie, hémorragie rectale, syndrome du côlon irritable et inflammation des muqueuses (non précisée par ailleurs).

Troubles généraux – organisme entier: réaction allergique (choc anaphylactique), réaction possiblement allergique, maux de tête, asthénie, bouffées de chaleur, syncope, syndrome du canal carpien, rigidité du cou, abdomen hypertrophié, douleurs thoraciques rétrosternales, état aggravé, œdème facial, œdème buccal et mort subite.

Troubles de l'appareil locomoteur : arthrose, fracture osseuse, troubles tendineux, dorsalgies, douleurs sciatiques, ostéoporose, ténosynovite, torticolis et faiblesse musculaire.

Troubles immunitaires : abcès, rhinite, otite moyenne et infection parasitaire.

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

Troubles de la peau et des annexes cutanées : affection de la peau, prurit, sueurs accrues, eczéma, ulcération de la peau, onychomycose, hypertrophie de la peau, acné, réaction de photosensibilité, peau sèche, alopecie, éruptions bulleuses, dermatite de contact, dermatite, peau froide et moite, dermatite lichénoïde, kyste pilonidal, décoloration de la peau, otite externe et verrue.

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

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

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

Troubles psychiatriques : anxiété, somnolence, confusion, anorexie, labilité émotionnelle et pensées anormales.

Troubles de l'appareil urinaire : douleur rénale, protéinurie, hématurie, polyurie, anomalie de la fonction rénale glomérulaire et urine anormale.

Troubles cardiovasculaires, généraux : insuffisance cardiaque, œdème orthostatique, souffle cardiaque, pouls faible, anévrisme, insuffisance cardiaque (partie gauche) et trouble cardiaque.

Troubles de l'appareil génital féminin : dysménorrhée, vaginite, ménorragie, syndrome prémenstruel, aménorrhée, affection mammaire (non précisée par ailleurs) et mastite.

Trouble plaquettaire, hémorragique et de la coagulation : épistaxis, hématome et thrombose artérielle à la jambe.

Troubles auditifs et vestibulaires : otalgie, trouble de l'audition (non spécifié par ailleurs), mal des transports et trouble vestibulaire.

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

Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques : palpitations, bradycardie et blocage cardiaque.

Trouble myocardique, endocardique ou péricardique et trouble valvulaire : 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 des leucocytaires et du système réticulo-endothélial : lymphadénopathie.

Autres troubles sensoriels : altération du goût.

Troubles du collagène : polyarthrite rhumatoïde.

Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament

En date du 31 octobre 2006, Novo Nordisk a reçu 115 rapports d'effets indésirables chez les enfants. De ces cas, 52 étaient graves (dont 8 inattendus, énumérés ci-après). La plupart des effets indésirables ont été signalés pour les classes de système d'organes suivantes : troubles généraux et troubles au site d'administration, troubles du métabolisme et de la nutrition, analyses de laboratoire et troubles de la peau et des tissus sous-cutanés (voir le tableau 2 ci-dessous). La nature des effets indésirables signalés était prévisible, vu l'administration d'un produit insulinique. De plus, les effets indésirables observés chez les enfants étaient semblables à ceux observés chez les adultes. On a signalé 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 (un d'entre eux n'avait pas été inscrit précédemment), ont été signalés de façon spontanée. Chez les enfants de 12 à 17 ans, 64 cas d'effets indésirables, dont 35 graves (4 étaient inattendus), ont été signalés.

Douze (12) cas d'effets indésirables, dont 3 graves, ont été spontanément signalés chez les 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 les enfants et les adultes depuis la commercialisation

Classe de système d’organes*	Troubles généraux et troubles au site d’administration (effets les plus fréquents – réactions au point d’injection)	Troubles du métabolisme et de la nutrition (effets les plus fréquents – hypoglycémie)	Analyses de laboratoire (effets les plus fréquents – augmentation de la glycémie)	Troubles de la peau et des tissus 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

Interactions médicamenteuses

Comme avec les insulines en général, l’administration concomitante d’autres médicaments peut avoir une incidence sur les besoins en insuline.

Interactions médicament-médicament

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

Les substances suivantes peuvent faire augmenter les besoins en insuline : contraceptifs oraux, diurétiques thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, substances sympathomimétiques, 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.

Pour éviter le risque de présenter une insuffisance cardiaque ou de l’aggraver, l’utilisation de TZD en association avec Levemir® n’est pas indiquée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n’a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d’herbes médicinales n’a été établie.

Effets du médicament sur les analyses de laboratoire

Aucune interaction avec des essais analyses de laboratoire n’a été établie.

Effet du médicament sur le mode de vie

Une hypoglycémie peut se produire à la suite de la prise excessive d’insuline par rapport aux aliments consommés, à la dépense énergétique ou aux deux. L’omission d’un repas ou l’accomplissement d’une activité physique intense et imprévue peut causer une hypoglycémie (voir la section HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSE).

L’alcool peut intensifier ou réduire l’effet hypoglycémique de l’insuline.

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.

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

Chez les patients qui ont besoin de deux injections par jour pour optimiser la maîtrise de la glycémie, 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 atteints du diabète de type 2 qui ajoutent Levemir® 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, lorsqu'il s'ajoute à des antidiabétiques oraux. 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 prises par le patient avant le repas du matin :

Valeur moyenne de la glycémie mesurée avant le repas du matin	Ajustement de la dose de Levemir®
> 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	aucun changement (cible)
Si une seule mesure de glycémie	
3,1 à 4,0 mmol/L	-2
< 3,1 mmol/L	-4

Changement d'insuline : Un médecin doit superviser le passage d'une autre insuline à Levemir®.

Les patients qui passent à Levemir® après un traitement par une insuline à action intermédiaire ou prolongée peuvent nécessiter un ajustement de la dose et du moment de l'administration en vue d'atteindre l'objectif glycémique.

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 de l'administration d'une insuline concomitante à courte durée d'action 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 cuisse, le haut du bras, la région deltoïdienne ou la région fessière. Il faut changer de point d'injection dans la même région du corps d'une fois à l'autre. Comme pour toutes les insulines, la durée de l'effet varie selon la dose, le point d'injection, le débit sanguin, la température et le niveau d'activité physique.

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

Chez les patients diabétiques, une régulation métabolique optimisée retarde efficacement l'apparition des complications tardives du diabète et en ralentit l'évolution. Par conséquent, il est recommandé d'optimiser la régulation métabolique, notamment en surveillant la glycémie.

Les patients qui prévoient voyager vers une destination qui n'est pas dans le même fuseau horaire devraient consulter leur médecin puisqu'ils devront prendre leurs repas et s'administrer l'insuline à des heures différentes.

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

HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSE

Une hypoglycémie peut se produire à la suite d'une dose excessive d'insuline par rapport à aux aliments consommés, à la dépense énergétique ou aux deux. L'omission d'un repas ou l'accomplissement d'une activité physique intense et imprévue peut causer une hypoglycémie. Les symptômes de l'hypoglycémie peuvent apparaître de façon soudaine et comprennent : sueurs froides, peau pâle et froide, fatigue, somnolence, faim excessive, troubles de la vision, mal de tête, nausées et palpitations. Une hypoglycémie grave peut entraîner un évanouissement 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 qui entraînent un évanouissement 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 avec 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 dans un délai de 10 à 15 minutes. Il est recommandé de faire ingérer au patient des glucides dès qu'il a repris connaissance en vue d'éviter une rechute.

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Levemir® (insuline détémir) est un analogue de l'insuline basale qui est soluble, à action prolongée et dont le profil d'action est plat et prévisible. Le profil glycémique nocturne est plus plat et 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 point 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 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 de Levemir® à celle de l'insuline NPH et de l'insuline glargine chez 52 patients atteints de diabète de type 1 et 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'elle est 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 selon une étude utilisant la méthode du clamp euglycémique chez des patients atteints de diabète de type 1.

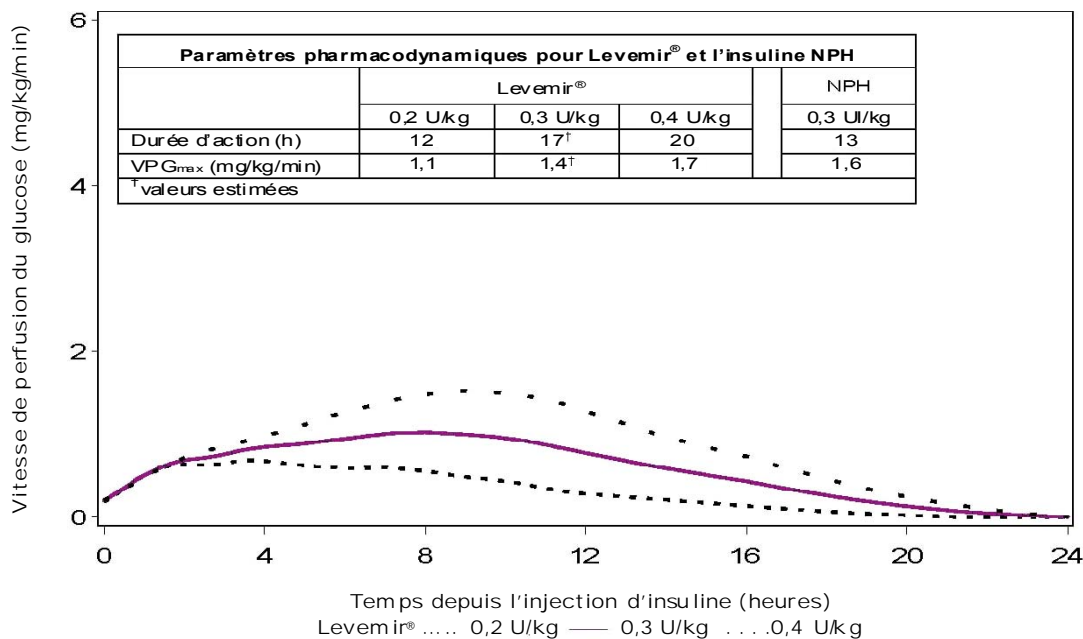


Figure 1 – Profils d'activité de Levemir®

Selon la dose, la durée d'action peut atteindre 24 heures (voir la figure 1), ce qui permet d'administrer seulement une ou deux doses par jour. À une fréquence de deux doses 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 [plage : 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. Par conséquent, la réponse glycémique d'un patient est plus prévisible.

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. La maîtrise glycémique obtenue avec Levemir® et reflétée par l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) est comparable à celle obtenue avec l'insuline NPH.

Le risque global d'hypoglycémie ne différait pas chez les patients atteints du diabète de type 1 selon qu'ils étaient traités avec 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 régulation glycémique chez les patients diabétiques insulino-traités. Par conséquent, le risque d'hypoglycémie est abordé dans le contexte de l'efficacité clinique.

Nos études chez des patients atteints de diabète de type 2 recevant une insuline basale en association avec des antidiabétiques oraux ont démontré que la maîtrise glycémique (HbA1c) avec Levemir® était comparable à celle obtenue avec l'insuline NPH et l'insuline glargine, et qu'elle était associée à un gain de poids moins important (voir la section ÉTUDES CLINIQUES).

Dans les études sur le traitement par l'insuline en association avec des antidiabétiques oraux, le risque d'hypoglycémie nocturne mineure était moins élevé avec Levemir® qu'avec 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 (minimum; maximum)	ASC _{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® chez des sujets en bonne santé et chez des patients diabétiques, la variation intra-individuelle de l'absorption s'est révélée plus faible 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 âgés de 6 à 12 ans et chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans, puis comparées à celles d'adultes atteints du diabète de type 1. Elles étaient similaires dans les trois groupes étudiés. L'efficacité et l'innocuité de Levemir® ont été démontrées chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans. Il n'existe pas de données sur l'efficacité et l'innocuité pédiatriques pour appuyer des recommandations posologiques visant les enfants de moins de 6 ans.

Gériatrie : Aucune différence pertinente sur le plan clinique n'a été notée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes en ce qui a trait à la pharmacocinétique de Levemir®.

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

Obésité : Dans des études cliniques contrôlées 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 études menées 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 : Les observations révèlent que les personnes souffrant de dysfonctionnement hépatique grave, sans diabète, présentent des ASC moins élevées que les volontaires en bonne santé.

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

Insuffisance rénale : Aucune différence pertinente sur le plan clinique n'a été notée entre les sujets présentant une insuffisance rénale et les sujets en santé pour ce qui est de la pharmacocinétique de Levemir®.

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, à 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® en cours d'utilisation ou emportés à titre de rechange peuvent être conservés à une température ne dépassant pas 30 °C pendant un maximum de 42 jours. Levemir® ne doit pas être conservé au réfrigérateur s'il est en cours d'utilisation.

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les aiguilles et Levemir® Penfill® ne doivent pas être partagés. La cartouche ne doit pas être remplie de nouveau.

Levemir® ne doit pas être utilisé s'il n'a pas une apparence limpide et incolore.

Levemir® ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Il faut indiquer au patient qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection.

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 ainsi que les aiguilles NovoFine® et NovoTwist®.

Un mL de solution contient 100 unités d'insuline détémir (ce qui équivaut à 14,2 mg).

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

Ingrédients non médicinaux : acétate, phosphate disodique dihydraté, glycérol, 3-méthylphénol, phénol, chlorure de sodium et eau pour injection. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Insuline détémir

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

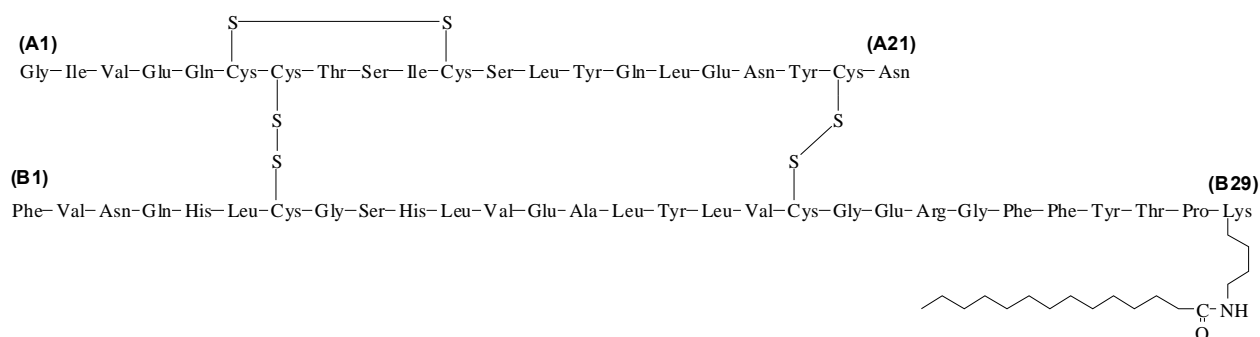
Formule développée : C₂₆₇H₄₀₂O₇₆N₆₄S₆

Masse moléculaire : 5916,9

L'insuline détémir est différente de l'insuline humaine en ce sens 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 – Structure moléculaire 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 et 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 3-méthylphénol, 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 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 jugé sans danger sur le plan virologique.

ÉTUDES CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie

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, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles et traitement actif de référence.

En général, le degré de maîtrise glycémique obtenu avec Levemir[®] et mesuré par l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) était semblable à celui obtenu avec l'insuline NPH et l'insuline glargine. Le taux global d'hypoglycémie des patients diabétiques traités avec Levemir[®] n'était pas différent de celui des patients traités avec 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 études menées sur le diabète de type 1 et de type 2, Levemir[®], contrairement aux traitements de comparaison, n'était pas associé à un gain pondéral significatif.

Diabète de type 1 :

Dans trois études cliniques contrôlées 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 ordinaire 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, ouverte, à répartition aléatoire 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 la maîtrise glycémique obtenue avec Levemir[®] et mesurée par l'HbA1C était semblable à celle de l'insuline NPH chez les enfants et les adolescents, la diminution du taux moyen d'HbA1C étant d'environ 0,8 point de pourcentage pour les deux traitements. Le groupe traité par Levemir[®] avait une GJ moyenne moins élevée (8,4 c. 9,6 mmol/L, $p = 0,022$) et présentait une variation quotidienne de la GJ mesurée à domicile moins importante (écart-type : 3,3 c. 4,3, $p < 0,001$). Le risque relatif de connaître un épisode d'hypoglycémie était semblable dans les deux groupes de traitement ($p = 0,351$), alors que le risque de connaître un épisode d'hypoglycémie nocturne était de 26 % moins élevé avec Levemir[®] ($p = 0,041$). Levemir[®] a donné 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'étude, 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 semblables à ceux des adultes.

Diabète de type 2 : schéma basal-bolus

Dans deux études cliniques contrôlées de grande envergure et à répartition aléatoire menées chez des adultes atteints de diabète de type 2 (NN304-1336, n = 505 et NN304-1385, n = 394), Levemir[®] a été évalué pendant un maximum de 6 mois dans le cadre d'un traitement associant Levemir[®], pris une ou deux fois par jour à l'insuline aspartate en tant qu'insuline prandiale. Dans les deux études, l'insuline NPH servait d'insuline basale de comparaison, et l'insuline aspartate 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 semblable 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 semblable pour Levemir[®] et l'insuline NPH. Levemir[®] a entraîné un gain pondéral nettement moins important 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 chez des sujets ayant un diabète de type 2 qui n'étaient pas traités adéquatement par des antidiabétiques oraux pris seuls afin d'étudier l'innocuité et l'efficacité de l'insuline détémir en association avec des antidiabétiques oraux. Les trois études étaient ouvertes, multicentriques, avec groupes parallèles et à répartition aléatoire. La réponse thérapeutique à Levemir[®] a été comparée à celle de l'insuline NPH ou de l'insuline glargine. La posologie était individualisée conformément à des objectifs prédéterminés de maîtrise 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 glycémie à jeun (GJ). L'HbA1c a diminué de la même manière avec Levemir[®] qu'avec l'insuline NPH ou l'insuline glargine. En ce qui a trait à 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 d'hypoglycémie 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 d'hypoglycémie 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 atteints de diabète de type 2. Dans nos études (NN304-1373), le risque d'épisodes d'hypoglycémie 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 à l'insuline NPH ont subi une augmentation de poids nettement plus importante que les sujets traités à 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 ($p < 0,001$ insuline détémir une fois par jour comparativement à l'insuline glargine; $p < 0,012$ insuline détémir deux fois par jour comparativement à l'insuline 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 associé à l'insulinothérapie

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		+4,0 kg

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

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée				Nombre de sujets (n)*	Âge moyen (plage)	Sexe	
		Groupe de traitement	Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)		Dose quotidienne d'insuline prandiale (U/kg)				
NN304-1335	Étude contrôlée à répartition aléatoire 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, chez des patients atteints de diabète de type 1		Moyenne avant l'étude	Moyenne à la fin de l'étude	Moyenne avant l'étude	Moyenne à la fin de l'étude	747	40,5 (18 à 77)	Hommes et femmes
		Levemir	0,31	0,27	0,44	0,47			
		NPH	0,31	0,33	0,44	0,44			
		Administration sous-cutanée, une fois par jour (au coucher), durant 6 mois							
NN304-1447	Étude contrôlée à répartition aléatoire 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		Moyenne avant l'étude	Moyenne à la fin de l'étude	Moyenne avant l'étude	Moyenne à la fin de l'étude	400	40,2 (18 à 77)	Hommes et femmes
		Levemir	0,35	0,43	0,39	0,39			
		NPH	0,32	0,38	0,37	0,34			
		Administration sous-cutanée, deux fois par jour, durant 16 semaines							
NN304-1448	Étude contrôlée à répartition aléatoire 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		Moyenne avant l'étude	Moyenne à la fin de l'étude	Moyenne avant l'étude	Moyenne à la fin de l'étude	408	40,2 (18 à 76)	Hommes et femmes
		Levemir	0,36	0,49	0,40	0,38			
		NPH	0,39	0,45	0,40	0,38			
		Administration sous-cutanée, deux fois par jour, durant 16 semaines							

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée				Nombre de sujets (n)*	Âge moyen (plage)	Sexe	
NN304-1379	Étude contrôlée ouverte et à répartition aléatoire avec groupes parallèles et traitement de référence (insuline NPH) selon un schéma basal-bolus avec l'insuline humaine soluble chez des enfants et des 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 à 17)	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	S.O.	0,66	S.O.	0,52			
		NPH	S.O.	0,64	S.O.	0,51			
Administration sous-cutanée, deux fois par jour, durant 16 semaines									

* Nombre de sujets exposés

** Une grande variété de préparations d'insuline (y compris l'insuline humaine et des analogues de l'insuline en tant qu'injections séparées et préparations prémélangées) et de schémas posologiques ont été 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 kilogramme de poids corporel avant la répartition aléatoire était similaire dans les deux groupes de traitement. La dose moyenne quotidienne d'insuline prandiale par kilogramme de poids corporel est restée la même pendant l'étude dans les deux groupes de traitement.

Tableau 6 – Résultats d'études – adultes atteints du diabète 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		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 études cliniques sur le diabète de type 2

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée				Nombre de sujets (n)*	Âge moyen (plage)	Sexe	
NN304-1336	Étude ouverte à répartition aléatoire avec groupes parallèles, comparant Levemir à l'insuline NPH auprès de patients atteints de diabète de type 2 prenant NovoRapid comme insuline prandiale	Groupe de traitement	Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)		Dose quotidienne d'insuline prandiale (U/kg)		505	60,4 (35 à 91)	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	0,32	0,42	0,40	0,46			
		NPH	0,31	0,39	0,40	0,40			
Administration sous-cutanée, une ou deux fois par jour, durant 6 mois									

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée				Nombre de sujets (n)*	Âge moyen (plage)	Sexe																		
NN304-1385	Étude ouverte à répartition aléatoire avec groupes parallèles, comparant Levemir/NovoRapid à l'insuline NPH/insuline humaine soluble auprès de patients atteints de diabète de type 2	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Groupe de traitement</th> <th colspan="2">Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)</th> <th colspan="2">Dose quotidienne d'insuline prandiale (U/kg)</th> </tr> <tr> <th>Moyenne avant l'étude</th> <th>Moyenne à la fin de l'étude</th> <th>Moyenne avant l'étude</th> <th>Moyenne à la fin de l'étude</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Levemir</td> <td>0,42</td> <td>0,58</td> <td>0,20</td> <td>0,37</td> </tr> <tr> <td>NPH</td> <td>0,39</td> <td>0,46</td> <td>0,20</td> <td>0,33</td> </tr> </tbody> </table>	Groupe de traitement	Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)		Dose quotidienne d'insuline prandiale (U/kg)		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	NPH	0,39	0,46	0,20	0,33			394	58,2 (29 à 80)	Hommes et femmes
Groupe de traitement	Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)			Dose quotidienne d'insuline prandiale (U/kg)																						
	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																						
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 à répartition aléatoire avec groupes parallèles sur la prise de Levemir (le matin ou le soir) ou d'insuline NPH (le soir) 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 maîtrisé par le traitement oral en cours	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Groupe de traitement</th> <th colspan="2">Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)</th> </tr> <tr> <th>Moyenne au début de l'étude</th> <th>Moyenne à la fin de l'étude</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Levemir (matin)</td> <td>0,13</td> <td>0,50</td> </tr> <tr> <td>Levemir (soir)</td> <td>0,13</td> <td>0,43</td> </tr> <tr> <td>NPH (soir)</td> <td>0,12</td> <td>0,38</td> </tr> </tbody> </table>	Groupe de traitement	Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)		Moyenne au début de l'étude	Moyenne à la fin de l'étude	Levemir (matin)	0,13	0,50	Levemir (soir)	0,13	0,43	NPH (soir)	0,12	0,38			498	58,5 (29 à 89)	Hommes et femmes					
Groupe de traitement	Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)																									
	Moyenne au début de l'étude	Moyenne à la fin de l'étude																								
Levemir (matin)	0,13	0,50																								
Levemir (soir)	0,13	0,43																								
NPH (soir)	0,12	0,38																								
		Administration sous-cutanée, une fois par jour, durant 20 semaines																								
NN304-1373	Étude ouverte à répartition aléatoire 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 maîtrisé par le traitement oral en cours	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Groupe de traitement</th> <th colspan="2">Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)</th> </tr> <tr> <th>Moyenne à la première semaine</th> <th>Moyenne à la 52e semaine</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Levemir (une fois par jour)</td> <td>0,14</td> <td>0,52</td> </tr> <tr> <td>Levemir (deux fois par jour)*</td> <td>S.O.</td> <td>1,00</td> </tr> <tr> <td>Insuline glargine (une fois par jour)</td> <td>0,14</td> <td>0,44</td> </tr> </tbody> </table>	Groupe de traitement	Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)		Moyenne à la première semaine	Moyenne à la 52e semaine	Levemir (une fois par jour)	0,14	0,52	Levemir (deux fois par jour)*	S.O.	1,00	Insuline glargine (une fois par jour)	0,14	0,44			582	58,9 (27 à 82)	Hommes et femmes					
Groupe de traitement	Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)																									
	Moyenne à la première semaine	Moyenne à la 52e semaine																								
Levemir (une fois par jour)	0,14	0,52																								
Levemir (deux fois par jour)*	S.O.	1,00																								
Insuline glargine (une 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 ont été utilisés.																								

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée		Nombre de sujets (n)*	Âge moyen (plage)	Sexe	
NN304-1530	Étude ouverte à répartition aléatoire 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 maîtrisé par le traitement oral en cours	Groupe de traitement	Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)		475	60,8 (27 à 80)	Hommes et femmes
			Moyenne à la première semaine	Moyenne à la 24e semaine			
		Levemir (deux fois par jour)	0,21	0,77			
		NPH (deux fois par jour)	0,21	0,52			
		Administration sous-cutanée, une ou deux fois par jour, durant 24 semaines					

* Nombre de sujets 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		NPH		Différence (insuline détémir – insuline NPH)	
	N*	Moyenne (erreur-type)	N*	Moyenne (erreur-type)	Moyenne	IC à 95 %
Données manquantes sur l'HbA1c de l'étude 1337						
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 de l'étude – 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 comparativement à l'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						
	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 a été administrée seulement le soir, mais est comparée à l'insuline détémir administrée à la fois le matin et le soir.

Observation de formation d'anticorps :

La formation d'anticorps a été observée chez les adultes et les enfants utilisant Levemir®. Une corrélation positive entre la dose d'insuline détémir administrée à la fin de l'étude et la formation d'anticorps spécifiques de l'insuline détémir a été notée chez les adultes et les enfants. 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 d'hypoglycémie chez les enfants.

Les effets à long terme de ces anticorps sur la maîtrise de la glycémie 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 a montré 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 la section 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 liée au récepteur. Cela se traduirait par une moins grande activité de l'insuline détémir chez des espèces animales telles que le lapin, la souris et le rat.

De même, les études 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 études cliniques subséquentes, 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 en raison de 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 ont par conséquent été jugées suffisantes.

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

Tableau 11 – Innocuité pharmacologique

Test	Doses ¹ (nmol/kg)	Résultats
Test d'Irwin, souris	0; 1,8; 18; 180	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.
Test locomoteur, souris	0; 1,8; 18; 180	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.
Hexobarbitone, souris	0; 1,8; 18; 180	Aucun effet significatif sur le délai avant l'endormissement ou sur la durée du sommeil provoqué par l'hexobarbitone.
Alcool, souris	0; 1,8; 18; 180	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 semblable à celui observé dans le groupe témoin positif.
Activité anticonvulsivante, souris	0; 1,8; 18; 180	Aucun effet inhibiteur sur l'activité convulsivante provoquée par le pentétrazone.
Activité proconvulsivante, souris	0; 1,8; 18; 180	Aucun effet amplificateur sur l'activité convulsivante provoquée par le pentétrazone.
Effet analgésique, souris	0; 1,8; 18; 180	Aucun effet sur l'action de se tordre convulsivement provoquée par l'acide acétique chez la souris.
Température corporelle, rat	0; 1,8; 18; 180	Aucun effet significatif sur la température corporelle sur une période de 24 heures.
Test cardiovasculaire et respiratoire, rat	0; 1,8; 18; 180	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.
Taux plasmatiques, rat anesthésié	0; 1,8; 18; 180	La concentration plasmatique liée à la dose a été atteinte. La concentration maximale a été atteinte 45 minutes après l'administration de la dose.
Test cardiovasculaire et respiratoire, chien	0; 0,18; 1,8; 18	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 pO ₂ dans le sang artériel 2 heures après l'administration de la dose. Aucun effet sur le système respiratoire.

Test	Doses ¹ (nmol/kg)	Résultats
Métabolisme de l'eau et des électrolytes, rat	0; 1,8; 18; 180	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.
Système nerveux autonome et muscle lisse, iléon de cochon d'Inde	0,1 nM, 1 nM, 10 nM, 100 nM, agonistes	Aucun effet sur la tension initiale ou la réponse contractile provoquée par les agonistes que sont l'histamine et l'acétylcholine.
Système digestif, souris	0; 1,8; 18; 180	Aucun effet significatif sur la motilité ou l'irritation gastro-intestinale à la surface de la muqueuse gastrique.

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 les trois premières semaines, puis 72 nmol/kg/jour à partir de la quatrième semaine)	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		

Espèce (souche, voie d'administration)	Dose quotidienne (nmol/kg/jour)	Nombre d'animaux (expérience principale et récupération)	Durée	Résultats
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® NPH, 7,2 nmol/kg/jour)	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 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		
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 étaient négatifs. On en a conclu que l'insuline détémir n'était pas mutagène dans les conditions où se sont déroulées ces expériences.

Mitogénicité

La puissance mitogène de l'insuline détémir a été comparée à celle 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 la puissance mitogène de l'insuline détémir est inférieure à celle de l'insuline humaine, et que le rapport entre les puissances mitogène et métabolique de l'insuline détémir est semblable à celui de l'insuline humaine.

Cancérogénicité

Aucun essai sur la cancérogénicité 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 cancérogène semblable 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 ou 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, ce qui indique que l'insuline détémir est 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 l'aire sous la courbe [ASC] 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 l'ASC) 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 des 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 ainsi que de fœtus de rats et de lapins, qui comportaient des groupes témoins sous insuline humaine, indiquent que l'insuline détémir et l'insuline humaine ont des effets similaires en matière d'embryotoxicité et de tératogénicité.

RÉFÉRENCES

1. Bott, S., Tusek, C. et coll. 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: 522-8
2. Danne, T., Lüpke, K., Walte, K. et coll. 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: 3087-92.
3. Haak, T., Tiengo, A., Draeger, E. et coll. 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.
4. Hamilton-Wessler, M., Buchanan, T.A., Haahr, H., Hanks, S., Bajwa, R., Berrios, F., Nakao, S., Ross, E., Bergman, R.N. Alterations in Splanchnic glucose production reflects changes in NEFA extraction during fatty acid acetylated insulin infusion in humans Published: *Diabetes* 2001;50(2):A116.
5. Heise, T., Nosek, L., Biilmann Ronn, B. et coll. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53:1614-20.
6. Hermansen, K. et coll. 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): 1269-74.
7. Home, P., Bartley, P., Russell-Jones, D. et coll. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1081-7.
8. Hordern, S.V.M., Wright, J.E., Umpleby, A.M. et coll. 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: 420-6.
9. Jacobsen, L.V., Popescu, G., Plum, A. Pharmacokinetics of insulin detemir in subjects with renal or hepatic impairment Published: *Diabetes* 2002;51(Suppl. 2):A102.
10. Jhee, S.S., Lyness, W.H., Rojas, P.B. et coll. 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.
11. Kolendorf, K., Ross, G.P. Pavlic-Renar. I. et coll. Insulin detemir lowers the risk of hypoglycemia and provides more consistent plasma glucose levels compared with NPH insulin in Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2006;23: 729-35.
12. Lignes directrices de pratique 2003 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada, *Journal canadien du diabète*; 27(2).
13. Pieber, T.R., 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 coll. 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): 1569-81.
15. Pieber, T.R. et coll. 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 coll. 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):1107-12.
17. Robertson, K.J., 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 coll. 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): Affiche 555.
19. Russell-Jones, D., Simpson, R., Hylleberg, B. et coll. 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):724-36
20. Rašlová, K., Bogoev, M., Raz, I. et coll. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004; 66(2):193-201. Corrigendum in *Diabetes Research Clinical Practice* 2006; 72: 112.