MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Levemir®

insuline détémir

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

Levemir® FlexTouch® 100 U/mL, solution injectable dans un stylo prérempli jetable

Administration sous-cutanée

Norme interne

Agent antidiabétique
Code ATC : A10AE05
À action prolongée

Novo Nordisk Canada Inc.

101-2476 Argentia Road

Mississauga (Ontario)

L5N 6M1 Canada

Date d'autorisation initiale :
9 NOV. 2017

Date de révision :
12 AOÛT 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 250669

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4.4 Administration	2021-03
7 Mises en garde et précautions	2021-03

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Posologie recommandée et modification posologique 5

4.4 Administration 6

5 SURDOSAGE 7

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT 8

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 9

7.1 Populations particulières 13

7.1.1 Femmes enceintes 13

7.1.2 Allaitement 13

7.1.3 Enfants 13

7.1.4 Personnes âgées 14

8 EFFETS INDÉSIRABLES 14

8.1 Aperçu des effets indésirables 14

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques 14

8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques 23

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché 28

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 29

9.4 Interactions médicament-médicament 29

9.5 Interactions médicament-aliment 30

9.6 Interactions médicament-plante médicinale 30
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire 30
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 30
10.1 Mode d'action 30
10.2 Pharmacodynamique 30
10.3 Pharmacocinétique 32
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 37
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 38
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 39
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 39
14 ESSAIS CLINIQUES 39
14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude 39
14.2 Résultats de l'étude 40
15 MICROBIOLOGIE 52
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 52
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 57

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LEVEMIR® (insuline détémir) est indiqué pour :

- le traitement des adultes, des adolescents et des enfants de 2 ans ou plus atteints du diabète de type 1.
- le traitement des adultes atteints du diabète de type 2 qui ont besoin d'insuline pour maîtriser l'hyperglycémie.
- le traitement du diabète de type 2 en association avec des antidiabétiques oraux chez les 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);
- le traitement du diabète de type 2 en association avec Victoza® (liraglutide) et la metformine chez les patients adultes où la bithérapie avec Victoza® et la metformine ne maîtrise pas adéquatement la glycémie (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population pédiatrique ne présente aucune différence en matière d'innocuité ou d'efficacité. Veuillez consulter la section PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes en ce qui a trait à la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de Levemir®. Veuillez consulter les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

CONTRE-INDICATIONS

Levemir® est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

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

ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

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. On recommande à tous les patients atteints de diabète sucré et qui sont traités par insulinothérapie de surveiller leur glycémie (voir la section HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE).
- 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 et HYPERGLYCÉMIE).
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Les produits à base d'insuline ne doivent pas être utilisés s'ils 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 et/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).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

1.3 Considérations posologiques

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.

1.4 Posologie recommandée et modification 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 unités, ou de 0,1 à 0,2 unité/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® (unités)
> 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

Patients atteints du diabète de type 2 qui ajoutent Levemir® à un agoniste du récepteur du GLP-1 (glucacon-like peptide-1) :

Si Levemir® s'emploie avec un agoniste du récepteur du GLP-1, il faut les injecter séparément, jamais mélangés. Il est acceptable d'injecter Levemir® et un agoniste du récepteur du GLP-1 dans la même région du corps, mais les points d'injection ne doivent pas être adjacents.

Chez les patients dont le diabète de type 2 est inadéquatement maîtrisé par la prise d'un agoniste du récepteur du GLP-1, la dose initiale de Levemir® recommandée est de 10 unités une fois par jour, administrée le soir.

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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

1.4 Administration

Levemir® ne doit pas être mélangé ni dilué avec une autre insuline injectable (voir la

section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Levemir® doit s'administrer par voie sous-cutanée seulement. Il faut absolument en éviter l'administration par voie intraveineuse puisqu'une hypoglycémie grave pourrait en résulter. Il faut également éviter d'administrer Levemir® par voie intramusculaire. Levemir® ne doit pas s'employer dans les pompes à perfusion d'insuline.

Levemir® (insuline détémir) doit être administré par injection sous-cutanée dans la paroi abdominale, la cuisse, le haut du bras, la région deltoïdienne ou la région fessière. Il faut toujours assurer la rotation des points d'injection dans une même région afin de ne pas utiliser le même point plus d'une fois par mois environ pour réduire le risque de lipodystrophie et d'amyloïdose cutanée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES). 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 par la surveillance de 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 toujours avoir avec eux un dispositif d'injection d'insuline de rechange en cas de perte ou de bris.

SURDOSAGE

Une hypoglycémie peut se produire à la suite d'une dose 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. 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 et/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 d'administrer des glucides par voie orale dès que le patient a repris connaissance en vue d'éviter une rechute.

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

FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

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®, NovoFine® Plus et NovoTwist®.

Levemir® FlexTouch® est un stylo injecteur prérempli conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine®, NovoFine® Plus et NovoTwist®. Le stylo FlexTouch® permet d'administrer des doses entre 1 et 80 unités par palier de 1 unité.

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 et 5 x 3 mL.

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

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution injectable, 100 U/mL	3-méthylphénol, acétate de zinc, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, glycérol, phénol et phosphate disodique dihydraté. De l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

Description

Levemir® (insuline détémir) est une solution stérile 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.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Le stress ou une maladie concomitante, notamment une infection ou des états fébriles, peut modifier 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®.

Les produits Levemir® FlexTouch® et Penfill® ou le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk ne doivent jamais être partagés.

Les produits Levemir® FlexTouch® et Penfill® ainsi que les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk ne doivent jamais être partagés, même si l'aiguille a été changée. Un tel partage entraîne un risque de transmission d'agents pathogènes par le sang.

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES – TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Aucune étude concernant les effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines n'a été réalisée. La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Endocrinien/métabolisme

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

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

Si on utilise un agoniste du récepteur du GLP-1 en association avec Levemir®, il se peut qu'on doive prescrire une dose moins élevée de Levemir® ou qu'on doive en augmenter la dose plus graduellement pour limiter le risque d'hypoglycémie.

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.

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.

La capacité du patient de se concentrer et de réagir peut diminuer lors d'un épisode d'hypoglycémie, ce qui risque de mettre le patient en danger dans les situations demandant de la concentration et de bons réflexes, notamment au volant d'un véhicule ou dans l'actionnement d'une machine. Il faut conseiller au patient de prendre des mesures pour éviter l'hypoglycémie pendant qu'il conduit, particulièrement s'il n'a pas, ou presque pas, conscience des signes précurseurs de l'hypoglycémie ou s'il présente fréquemment des épisodes d'hypoglycémie. Le cas échéant, il faut songer à déconseiller au patient de conduire.

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 buccale, 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.

Hépatique/biliaire/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 rénale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Hypoalbuminémie
Les données concernant des patients présentant une hypoalbuminémie grave sont limitées. Il est recommandé de surveiller ces patients de près.

Immunitaire

Lipodystrophie et amyloïdose cutanée

L'administration sous-cutanée de produits d'insuline, y compris Levemir®, peut entraîner une lipoatrophie (amincissement du tissu adipeux), une lipohypertrophie (épaississement du tissu adipeux) ou une amyloïdose cutanée localisée (bosses) pouvant modifier l'absorption de l'insuline.
Les patients doivent être informés qu'il faut assurer une rotation continue des points d'injection pour réduire le risque de lipodystrophie et d'amyloïdose cutanée. Il faut conseiller aux patients de consulter leur professionnel de la santé s'ils remarquent l'un de ces symptômes et avant un changement de point d'injection. Il existe un risque potentiel de retard de l'absorption de l'insuline et de détérioration de la maîtrise glycémique à la suite d'injections d'insuline dans des points présentant ces réactions. On a signalé qu'un changement soudain de point d'injection pour un point situé dans une région non touchée entraînait une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après le changement du point d'injection d'une région touchée à une région non touchée, et l'ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

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 la zone d'injection particulière 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 essais 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 le taux d'HbA_{1c}. Les effets à long terme de ces anticorps sur la maîtrise de la glycémie ont été étudiés pendant une période atteignant 24 mois dans le cadre d'un essai clinique ouvert mené auprès de patients pédiatriques atteints du diabète de type 1 (voir PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES).

Surveillance et tests 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 premiers mois, et sous supervision médicale.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés
Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire.

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.

Rénal

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 la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Évitement des mélanges accidentels ou des erreurs de médication

On doit aviser les patients de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter tout mélange accidentel entre Levemir et d'autres produits à base d'insuline.

1.5 Populations particulières

1.5.1 Femmes enceintes

On peut envisager l'utilisation de Levemir® si l'avantage escompté justifie les risques possibles.

Les besoins en insuline diminuent habituellement durant le premier trimestre et s'accroissent au cours des deuxième et troisième trimestres. Il faut conseiller aux patientes d'avertir leur professionnel de la santé si elles sont enceintes ou songent à le devenir pendant l'utilisation de Levemir®.

L'efficacité et l'innocuité de Levemir® ont été étudiées dans le cadre d'un essai clinique ouvert, contrôlé et à répartition aléatoire regroupant des femmes enceintes présentant un diabète de type 1. Les patientes qui étaient enceintes ou qui avaient l'intention de le devenir ont été randomisées pour recevoir Levemir® (n = 152) ou l'insuline NPH (n = 158) en association avec l'insuline asparte comme insuline prandiale. Les résultats concernant l'innocuité figurent dans la section EFFETS INDÉSIRABLES de la PARTIE I de la présente monographie et les résultats concernant l'efficacité sont présentés dans la section ESSAIS CLINIQUES de la PARTIE II.

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.

1.5.2 Allaitement

On ne sait pas si Levemir® passe dans le lait maternel en quantité importante. On ne prévoit pas que l'insuline détémir ingérée ait des effets métaboliques sur le nourrisson ou le nouveau-né allaité étant donné que l'insuline détémir est un peptide et est donc convertie en acides aminés lors de la digestion dans l'appareil gastro-intestinal humain.

La dose d'insuline, l'alimentation ou les deux peuvent devoir être ajustées chez les patientes diabétiques qui allaitent.

1.5.3 Enfants

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 étudiées pendant une période atteignant 12 mois chez des adolescents et des enfants de 2 ans ou plus atteints du diabète de type 1 dans le cadre de deux essais cliniques contrôlés à répartition aléatoire (voir PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES). L'une des études a été prolongée de 12 mois (produisant des données pour une période de traitement totale de 24 mois) pour évaluer la formation d'anticorps après un traitement de longue durée avec Levemir®.Tout en n'étant pas contrôlée, cette étude de prolongation visait à évaluer elle aussi

l'efficacité et l'innocuité. L'efficacité et l'innocuité de Levemir® n'ont pas été étudiées chez des enfants de moins de 2 ans atteints du diabète de type 1. L'efficacité et l'innocuité de Levemir® n'ont pas été étudiées chez des enfants ayant le diabète de type 2.

1.5.4 Personnes âgées

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.

Autres

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

EFFETS INDÉSIRABLES

1.6 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables observés avec Levemir® sont principalement causés par l'effet pharmacologique de l'insuline. On s'attend à ce qu'environ 10 % de la totalité des adultes traités avec Levemir® présentent des effets indésirables. 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. Une hypoglycémie grave peut causer un évanouissement et/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.

Une lipodystrophie (y compris la lipohypertrophie ou lipoatrophie) et une amyloïdose cutanée peuvent survenir au point d'injection et retarder l'absorption locale de l'insuline. En changeant de point d'injection d'une fois à l'autre dans une zone donnée, on peut prévenir ou limiter ces réactions (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Aucun effet indésirable grave n'a été signalé chez plus de 1 % des adultes utilisant Levemir® pour traiter leur diabète de type 1 ou de type 2. Les effets indésirables graves les plus fréquents (plus de 1 %) signalés chez les enfants et les adolescents atteints du diabète de type 1 et utilisant Levemir® ont été la gastro-entérite (2,2 %) et l'hypoglycémie (1,5 %).

1.7 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui 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 d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'innocuité de Levemir® a été évaluée dans le cadre de 17 études à moyen ou à long terme regroupant 4 500 sujets adultes, adolescents et pédiatriques traités avec Levemir® pour le diabète de type 1 ou 2. L'innocuité du produit pendant la grossesse a fait l'objet d'un essai clinique regroupant 310 femmes enceintes, dont 152 ont été exposées à Levemir®.

- 8 essais cliniques contrôlés auprès d'adultes atteints du diabète de type 1 : 2 163 sujets exposés à Levemir®, 1 314 exposés à l'insuline NPH, 159 exposés à l'insuline glargine
- 2 essais cliniques contrôlés auprès d'enfants et d'adolescents (de 2 à 17 ans) atteints du diabète de type 1 : 409 sujets exposés à Levemir®, 285 exposés à l'insuline NPH
- 5 essais cliniques contrôlés auprès d'adultes atteints du diabète de type 2 (en association avec des antidiabétiques oraux) : 1 392 sujets exposés à Levemir®, 778 exposés à l'insuline NPH, 291 exposés à l'insuline glargine
- 2 essais cliniques contrôlés auprès d'adultes atteints du diabète de type 2 (insulinothérapie de type basal-bolus) : 536 sujets exposés à Levemir®, 363 exposés à l'insuline NPH
- 1 essai clinique contrôlé auprès de femmes enceintes présentant un diabète de type 1 : 152 exposées à Levemir®, 158 exposées à l'insuline NPH.

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés chez des sujets adultes et pédiatriques atteints du diabète de type 1, l'interruption du traitement en raison d'effets indésirables est survenue chez 1,4 % des sujets traités avec Levemir® et chez environ 0,5 % des sujets traités avec des agents de référence (l'insuline NPH et l'insuline glargine). Dans le cas des adultes atteints du diabète de type 2, les taux d'abandons en raison d'effets indésirables ont été de 3,5 % avec Levemir®, de 3,8 % avec l'insuline glargine et de 1,5 % avec l'insuline NPH. Chez les femmes enceintes présentant un diabète de type 1, les taux d'abandons en raison d'effets indésirables ont été de 8,6 % avec Levemir® et de 3,8 % avec l'insuline NPH.

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

Pour dresser le relevé des effets indésirables survenus en cours de traitement lors des essais cliniques, indépendamment de leur lien avec le médicament à l'étude, on a exclu les effets indésirables signalés lors des essais de pharmacologie clinique et des essais de prolongation.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) signalés chez les adultes atteints du diabète de type 2 sont résumés au tableau 1. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) signalés chez les adultes et les adolescents atteints du diabète de type 1 sont résumés au tableau 2.

Tableau 1 : effets indésirables survenus en cours de traitement chez au moins 2 % des sujets adultes atteints du diabète de type 2

Classe de système d'organes Terme privilégié	Levemir® (%) n = 1 928	Insuline NPH (%) n = 1 141	Insuline glargine (%) n = 291
Années d'exposition	959	502	268
Troubles cardiaques			

Classe de système d'organes Terme privilégié	Levemir® (%) n = 1 928	Insuline NPH (%) n = 1 141	Insuline glargine (%) n = 291
Coronaropathie	0,6	0,2	2,1
Troubles oculaires			
Trouble rétinien	2,2	1,8	3,8
Cataracte	0,6	0,6	2,4
Troubles gastro-intestinaux			
Diarrhée	3,9	4,8	7,9
Douleurs abdominales	2,7	2,1	4,5
Nausées	2,1	1,9	2,7
Dyspepsie	1,1	0,7	4,1
Vomissements	1,1	0,5	3,4
Trouble dentaire	0,9	0,2	3,4
Constipation	0,6	0,4	2,1
Troubles généraux et troubles au site d'administration			
Symptômes pseudogrippaux	4,5	4,6	6,9
Douleurs	1,5	0,7	6,9
Réaction au point d'injection	2,4	1,5	0,7
Œdème périphérique	1,7	1,4	4,1
Fatigue	1,5	1,1	2,7
Douleur thoracique	1,0	0,5	4,5
Infections et infestations			
Gastro-entérite	1,7	1,8	4,5
Infection des voies respiratoires supérieures	13,4	10,1	31,3
Bronchite	3,0	2,3	5,2
Pharyngite	2,7	1,8	5,5
Infection urinaire	1,6	1,4	4,1
Sinusite	1,6	1,2	3,8
Infection	1,1	0,5	6,5
Rhinite	0,9	1,1	2,4
Blessures, empoisonnement et complications liées à l'intervention			

Classe de système d'organes Terme privilégié	Levemir® (%) n = 1 928	Insuline NPH (%) n = 1 141	Insuline glargine (%) n = 291
Blessure	2,9	1,8	8,2
Morsure	0,3	0,1	2,1
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs			
Arthrite	0,9	0,9	2,4
Douleurs aux membres	1,1	0,7	2,7
Dorsalgie	4,1	2,7	7,6
Arthralgie	1,9	2,1	4,5
Myalgie	0,8	1,4	4,1
Arthrose	0,8	0,6	2,7
Troubles du système nerveux			
Neuropathie périphérique	0,6	0,7	3,4
Maux de tête	8,1	7,5	10,7
Étourdissements	1,5	1,0	2,4
Trouble cérébrovasculaire	0,4	0,4	2,1
Troubles psychiatriques			
Dépression	0,9	0,6	2,4
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Toux	2,5	2,0	5,8
Dyspnée	0,3	0,6	2,7
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Troubles de la peau	0,6	0,3	2,1
Troubles vasculaires			
Hypertension artérielle	3,5	2,6	7,9

Tableau 2 : effets indésirables survenus en cours de traitement chez au moins 2 % des sujets adultes et pédiatriques atteints du diabète de type 1

Classe de système d'organes Terme privilégié	Adultes			Sujets pédiatriques	
	Levemir® (%) n = 2 163	Insuline NPH (%) n = 1 314	Insuline glargine (%) n = 159	Levemir® (%) n = 409	Insuline NPH (%) n = 285
Années d'exposition	869	516	76	283	219
Troubles oculaires					
Trouble rétinien	1,6	0,8	5,0	0	0
Troubles gastro-intestinaux					
Douleurs abdominales	4,2	2,8	1,3	9,5	8,1
Diarrhée	3,0	3,3	6,9	3,9	4,2
Nausées	2,5	2,7	3,1	4,2	4,6
Vomissements	1,8	1,5	3,8	5,4	7,0
Odontalgies	2,5	2,1	1,9	2,0	1,4
Dyspepsie	1,5	2,3	0,6	1,7	2,5
Gastrite	0,7	0,7	3,8	1,7	2,1
Douleurs abdominales hautes	0,1	0,1	0	2,0	2,8
Troubles généraux et troubles au site d'administration					
Symptômes pseudogrippaux	6,5	4,9	8,2	7,8	8,4
Fièvre	1,2	0,8	0	7,1	3,5
Troubles immunitaires					
Hypersensibilité	1,8	2,4	1,3	1,7	0,7
Infections et infestations					
Sinusite	2,3	1,8	1,9	2,2	1,4
Infection des voies respiratoires supérieures	23,1	20,5	32,1	24,9	22,8
Pharyngite	5,2	4,7	5,0	14,4	13,7
Rhinopharyngite	0	0	0	18,3	28,4
Gastro-entérite	3,7	4,1	4,4	13,9	9,5
Rhinite	2,7	2,9	3,1	5,6	3,2
Infection virale	2,5	2,1	0,6	7,3	8,4
Bronchite	2,7	2,1	1,9	3,9	4,2

Classe de système d'organes Terme privilégié	Adultes			Sujets pédiatriques	
	Levemir® (%) n = 2 163	Insuline NPH (%) n = 1 314	Insuline glargine (%) n = 159	Levemir® (%) n = 409	Insuline NPH (%) n = 285
Infection	1,4	1,3	1,3	0,2	2,1
Grippe	0	0	0	2,4	6,3
Otite moyenne	0,4	0,3	0,6	2,2	2,8
Blessures, empoisonnement et complications liées à l'intervention					
Blessure	3,4	3,6	3,1	2,7	2,8
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Hypoglycémie	0,8	0,5	1,3	1,5	2,1
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs					
Dorsalgie	4,1	3,7	6,3	1,5	0,4
Douleurs aux membres	0,6	0,7	0,6	2,2	0,7
Troubles du système nerveux					
Maux de tête	19,4	19,2	19,5	24,0	21,1
Troubles de l'appareil génital et troubles mammaires					
Dysménorrhée	1,8	1,9	1,9	2,2	1,1
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux					
Toux	1,8	1,4	0,6	6,1	3,9

Essais cliniques menés chez des femmes enceintes

Dans le cadre d'un essai clinique ouvert, contrôlé et à répartition aléatoire regroupant des femmes enceintes présentant un diabète de type 1, les patientes qui étaient enceintes ou qui avaient l'intention de le devenir ont été randomisées pour recevoir Levemir® (n = 152) ou l'insuline NPH (n = 158) en association avec l'insuline asparte comme insuline prandiale. Environ la moitié des sujettes dans chaque groupe étaient déjà enceintes lors de la randomisation.

La fréquence globale des effets indésirables pendant la grossesse était semblable dans les deux groupes de traitement; toutefois, on a observé un nombre plus élevé de cas d'effets indésirables graves pendant la grossesse chez les mères (61 (40 %) contre 49 (31 %)) et dans

la progéniture pendant la grossesse et après l'accouchement (36 (24 %) contre 32 (20 %)) avec Levemir® qu'avec l'insuline NPH.
Cinquante (50) enfants (83 %) sont nés vivants des femmes devenues enceintes après la randomisation à Levemir® et ce nombre était de 55 (89 %) pour l'insuline NPH.
Quatre (4) enfants (5 %) présentaient des malformations dans le groupe sous Levemir® et 11 (7 %) en présentaient dans le groupe sous l'insuline NPH. Les malformations étaient importantes chez 3 (4 %) des enfants du groupe sous Levemir® et chez 3 (2 %) des enfants du groupe sous l'insuline NPH.

Tableau 3 : effets indésirables survenus en cours de traitement chez au moins 2 % des femmes enceintes présentant un diabète de type 1

Classe de système d'organes Terme privilégié	Levemir® (%) n = 152	Insuline NPH (%) n = 158
Années d'exposition	119	127
Troubles sanguins et du système lymphatique		
Anémie	14,5	14,6
Troubles oculaires		
Rétinopathie diabétique	3,9	6,3
Rétinopathie	2,6	0,6
Troubles gastro-intestinaux		
Hémorroïdes	0,7	3,2
Diarrhée	14,5	7,6
Douleurs abdominales	7,2	8,2
Douleurs abdominales hautes	7,9	3,8
Vomissements	7,2	5,7
Odontalgies	4,6	5,7
Dyspepsie	3,3	3,2
Constipation	2,6	7,0
Nausées	3,3	1,3
Gingivite	2,6	0,6
Troubles généraux et troubles au site d'administration		
Malaise	2,6	0,6
Symptômes pseudogrippaux	2,6	1,3
Fièvre	2,6	3,8
Œdème périphérique	2,6	1,9
Infections et infestations		

Classe de système d'organes Terme privilégié	Levemir® (%) n = 152	Insuline NPH (%) n = 158
Amygdalite	0	2,5
Bactériurie	2,6	1,3
Mastite	2,6	0
Rhinite	4,6	1,9
Pharyngite	1,3	2,5
Sinusite	2,0	2,5
Rhinopharyngite	29,6	29,7
Infection urinaire	11,8	7,6
Gastro-entérite	11,2	6,3
Grippe	5,9	10,1
Infection des voies respiratoires supérieures	5,9	8,2
Candidose vulvo-vaginale	2,6	3,8
Infection vaginale	3,9	1,9
Blessures, empoisonnement et complications liées à l'intervention		
Déchirure périnéale	0,7	3,8
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypoglycémie	5,3	3,2
Maîtrise inadéquate du diabète	3,3	1,3
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Dorsalgie	2,0	3,2
Myalgie	0,7	2,5
Spasmes musculaires	2,0	2,5
Douleurs aux membres	0,7	3,2
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)		
Léiomyome utérin	0,7	3,2
Troubles du système nerveux		
Inconscience hypoglycémique	1,3	6,3
Maux de tête	29,6	23,4
Affections gestationnelles, puerpérales et périnatales		
Hémorragie durant la grossesse	0	3,2

Classe de système d'organes Terme privilégié	Levemir® (%) n = 152	Insuline NPH (%) n = 158
Menace d'avortement	2,6	0
Prééclampsie	10,5	7,0
Hydramnios	3,3	5,1
Échec du déclenchement artificiel du travail	2,6	3,2
Avortement spontané	5,3	2,5
Menace de travail	3,3	6,3
Insuffisance placentaire	3,3	3,2
Troubles de l'appareil génital et troubles mammaires		
Érosion du col utérin	0	3,2
Dysménorrhée	2,0	2,5
Hémorragie vaginale	2,6	3,2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	3,9	2,5
Douleur oropharyngée	7,2	8,2
Troubles vasculaires		
Varices	1,3	2,5
Hypertension artérielle	3,9	5,7

Le nombre et la fréquence (%) des cas de prééclampsie, d'avortement spontané et d'hypoglycémie (grave et non grave) sont indiqués au tableau 4.

Tableau 4 : cas de prééclampsie, d'avortement spontané et d'hypoglycémie chez les femmes enceintes

	Levemir® n (%)	Insuline NPH n (%)
Nombre de sujets	152	158
Prééclampsie	16 (11 %)	11 (7 %)
Avortement spontané*	10 (7 %)	8 (6 %)
Hypoglycémie grave	25 (16 %)	33 (21 %)
Hypoglycémie non grave**	144 (95 %)	146 (92 %)

* Regroupe 5 termes privilégiés : avortement spontané, fausse couche silencieuse, grossesse non embryonnée (aussi appelée œuf clair), béance cervico-isthmique et avortement incomplet. Tous les incidents apparentés à un avortement spontané ont été qualifiés d'effets graves.
** Comprend uniquement des symptômes mineurs.

Chez les sujets sous Levemir®, 8 cas de prééclampsie et 10 cas d'hypoglycémie ont été graves. Tous les incidents apparentés à un avortement spontané ont été qualifiés d'effets graves.

D'après les données obtenues après la commercialisation de Levemir® auprès d'environ 300 femmes enceintes ayant été exposées à Levemir®, l'insuline détémir n'a produit aucun effet indésirable sur la grossesse et n'a produit aucune toxicité fœto-néonatale, ni toxicité engendrant des malformations.

Effets indésirables signalés lors des essais de Levemir® en association avec le liraglutide

Lors de l'essai portant sur l'ajout de Levemir® à un traitement par le liraglutide et la metformine, tous les patients ont reçu 1,8 mg de liraglutide et la metformine pendant une phase préliminaire de 12 semaines. Pendant cette période, 167 patients (17 % des sujets inscrits) se sont retirés de l'essai : 76 (46 %) d'entre eux l'ont fait en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux et 15 (9 %) se sont retirés à cause d'autres effets indésirables. Seuls les patients ayant terminé la phase initiale de 12 semaines sans obtenir une maîtrise adéquate de leur glycémie ont été randomisés pour recevoir Levemir® en plus de la bithérapie ou pour continuer à recevoir le liraglutide à 1,8 mg et la metformine seulement pendant une phase subséquente de 26 semaines. Pendant cette période de 26 semaines, la diarrhée a été le seul effet indésirable signalé chez au moins 5 % des patients recevant Levemir®, 1,8 mg de liraglutide et la metformine (11,7 %) et à une fréquence plus élevée que les patients sous le liraglutide à 1,8 mg et metformine seulement (6,9 %).
Dans le cadre de l'essai 1842, l'ajout de Levemir® à une bithérapie avec 1,8 mg de Victoza® et la metformine n'a occasionné aucun épisode hypoglycémique majeur (épisode que le patient est incapable de traiter lui-même). La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs (épisodes que le patient est capable de traiter lui-même) pendant la période de 26 semaines principale et la phase de prolongation de 26 semaines a été peu élevée dans tous les groupes de traitement, soit de 0,23, 0,03 et de 0,12 épisode par année-patient chez les sujets sous l'insuline détémir, 1,8 mg de liraglutide et metformine, chez les sujets sous 1,8 mg de liraglutide et metformine et chez les sujets non randomisés recevant 1,8 mg de liraglutide et la metformine, respectivement. L'incidence d'épisodes hypoglycémiques mineurs a été plus élevée de façon statistiquement significative dans le groupe recevant l'insuline détémir, 1,8 mg de liraglutide et la metformine que dans le groupe sous le liraglutide à 1,8 mg et la metformine (p = 0,0011) quand on a exclu un patient sous cette bithérapie qui présentait des antécédents d'épisodes fréquents d'hypoglycémie.

1.8 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été signalés à une fréquence de <1 % avec Levemir® dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

Adultes, adolescents et enfants atteints du diabète de type 1 ou de type 2

Troubles sanguins et du système lymphatique : anémie, adénopathie, thrombopénie, anémie hypochrome, leucocytose, lymphadénite, coagulopathie, thrombocytose, anémie pernicieuse.

Troubles cardiaques : palpitations, bloc atrio-ventriculaire, cardiomégalie, bradycardie,

myocardiopathie, valvulopathie, insuffisance ventriculaire gauche, flutter auriculaire, bradycardie sinusale, extrasystoles ventriculaires, angor, coronaropathie, insuffisance cardiaque, arythmie, tachycardie, infarctus du myocarde, extrasystoles, fibrillation auriculaire, bloc de branche, trouble cardiaque.

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques : hernie congénitale, pied bot.
Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphène, hypoacousie, trouble vestibulaire, perforation de la membrane du tympan, vertige, otalgie, trouble de l'oreille, mal des transports.

Troubles endocriniens : hypothyroïdie, hyperthyroïdie, trouble thyroïdien et goitre.

Troubles oculaires : cataracte, douleur oculaire, dégénérescence maculaire, hémorragie rétinienne, kératite ulcéreuse, vision floue, irritation oculaire, œdème périorbitaire, thrombose veineuse rétinienne, trouble d'accommodation, hémorragie conjonctivale, conjonctivite allergique, taie, larmoiement accru, œdème maculaire, maculopathie, œdème papillaire, photopsie, trouble de la réfraction, thrombose artérielle rétinienne, décollement de rétine, trouble vasculaire rétinien, rétinite, décollement du vitré, corps flottant du vitré, glaucome, trouble oculaire, hémorragie oculaire, déficience visuelle, rétinopathie diabétique, xérophtalmie, conjonctivite, rétinopathie, œdème rétinien, blépharite, kératite.

Troubles gastro-intestinaux : sécheresse de la bouche, parodontite, stomatite, stomatite aphteuse, incontinence fécale, œsophagite, trouble anorectal, chéilite, ulcère gastrique, syndrome du côlon irritable, œdème buccal, occlusion des canaux salivaires, adhérences abdominales, douleurs abdominales basses, selles anormales, colite ulcéreuse, polype colique, ulcère duodénal, gingivorragie, ulcère œsophagien, anomalie des enzymes pancréatiques, pancréatite, ténesme rectal, hypertrophie des glandes salivaires, dyschromie dentaire, entérite, colite, dysphagie, hémorragie rectale, douleurs abdominales hautes, gastrite, constipation, malaise abdominal, flatulence, gingivite, reflux gastro-œsophagien, caries dentaires, trouble gastro-intestinal, intoxication alimentaire, hémorroïdes, ulcération buccale, distension abdominale.

Troubles généraux et troubles au site d'administration : altération de la démarche, malaise pulmonaire, état aggravé, effet indésirable, calcinose, frissons, décès, faim, atrophie au point d'injection, prurit au point d'injection, éruption au point d'injection, enflure au point d'injection, blessure associée au dispositif, inflammation des muqueuses, mort subite, nodule au site d'application, syndrome de sevrage de drogue, inflammation, fibrose au point d'injection, induration au point d'injection, nécrose au point d'injection, réponse thérapeutique accrue, douleur au point d'injection, kyste, hypertrophie au point d'injection, malaise, érythème au point d'injection, œdème, inflammation au point d'injection, œdème gravitationnel, fatigue, œdème périphérique, douleurs thoraciques, hématome au point d'injection, asthénie.

Troubles hépatobiliaires : trouble de la vésicule biliaire, cholestase, stéatose hépatique, hépatite cholostatique, colique biliaire, cholélithiase.

Troubles immunitaires : allergie aux piqûres d'arthropodes, allergie saisonnière.

Infections et infestations : paronychie, infection parasitaire, infection post-intervention, diarrhée infectieuse, gastro-entérite virale, herpès buccal, kyste pilonidal, diverticulite, hépatite infectieuse, impétigo, infection localisée, otite moyenne aiguë, éruption pustuleuse, infection

des voies respiratoires, sialoadénite, abcès dentaire, tuberculose, abcès de la paroi abdominale, abcès appendiculaire, bronchiolite, cervicite, infection à cestodes, conjonctivite virale, oxyurose, mégalérythème épidémique, gangrène, gastro-entérite à shigella, morsures infectées, atteinte inflammatoire pelvienne, coqueluche, scarlatine, abcès scrotal, infection des tissus mous, infection bactérienne des voies respiratoires supérieures, vulvite, abcès, onychomycose, otite externe, infection cutanée, infection dentaire, otite, folliculite, furoncle, trachéite, varicelle, mastite, laryngite, mycose cutanée, herpès simplex, candidose, zona, cellulite, infection vaginale, infection d'une plaie, amygdalite aiguë, infection bactérienne, cystite, otite moyenne, grippe, pneumonie, mycose, infection oculaire, candidose génitale, amygdalite, parodontite, pyélonéphrite.

Blessures, empoisonnement et complications liées à l'intervention : fracture, morsure d'arthropode, traumatisme crânien, coup de chaleur, fistule post-intervention, brûlure thermique, fracture du membre supérieur, fracture de la cheville, brûlure du deuxième degré, fracture de l'humérus, fracture de la rotule, fracture pelvienne, douleur associée à l'intervention, coup de soleil, morsure d'animal, fracture de la clavicule, épicondylite, fracture des os de la face, blessure articulaire, fracture du membre inférieur, blessure unguéale, plaie ouverte, hématome périorbitaire, fracture des côtes, fracture du poignet, contusion, déhiscence de la plaie, fracture de la main, erreur de médication, fracture du pied, chute, morsure.

Investigations : baisse de la tension différentielle, augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, baisse du taux de fer dans le sang, hausse de la tension artérielle, résultat positif au test allergique, biopsie de la peau, kaliémie accrue, baisse de la tension artérielle, aspiration à l'aiguille d'un kyste, résultat positif au test du VIH, résultat anormal de l'analyse d'urine, urémie accrue, souffle cardiaque, élévation d'enzymes hépatiques, diminution du poids, électrocardiogramme anormal, augmentation du poids.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré, hypokaliémie, maîtrise inadéquate du diabète sucré, obésité, polydipsie, hyperuricémie, inconscience de l'hypoglycémie, acidocétose, hypercholestérolémie, hyperlipémie, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit, hypertriglycéridémie, hyperkaliémie, goutte, acidocétose diabétique, hyperglycémie, cétose, hypoglycémie.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : arthrose, raideur articulaire, faiblesse musculaire, raideur musculosquelettique, hernie discale, gonflement articulaire, pseudopolyarthrite rhizomélique, polyarthrite rhumatoïde, masse axillaire, développement osseux anormal, douleur au flanc, arthrite goutteuse, trouble musculaire, hypertrophie musculaire, douleur thoracique musculosquelettique, malaise musculosquelettique, ostéonécrose, ostéopénie, fasciite plantaire, kyste synovial, trouble tendineux, spondylarthrite ankylosante, cervicalgie, ténosynovite, ostéoporose, fracture pathologique, torticolis, trouble osseux, raideur de la nuque, bursite, douleurs musculosquelettiques, douleurs aux membres, tendinite, arthropathie, myalgie, ostéalgie, arthrite, spasmes musculaires.

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes) : tumeur gastro-intestinale bénigne, cancer de la vessie, cancer du sein chez la femme, fibroadénome du sein, léiomyome utérin, lymphome, nævus cellulaire, néoplasme bénin au sein, néoplasme au sein, hémangiome, cancer de la lèvre et/ou de la cavité buccale, syndrome myéloprolifératif, cancer du pharynx de stade non précisé, adénome pituitaire, cancer de l'utérus, papillome, lipome, néoplasme malin.

Troubles du système nerveux : coma, amnésie, neuropathie diabétique, crise de grand mal,

hyperesthésie, accident cérébrovasculaire, épilepsie, trouble sensoriel, lacune du champ visuel, agueusie, aphasie, trouble de l'équilibre, hémorragie du tronc cérébral, thrombose dans l'artère carotide, coma diabétique, trouble de l'attention, drop attack, dystonie, fourmillement, léthargie, trouble de la mémoire, déficience intellectuelle, sclérose en plaques, névrite, parosmie, sédation, céphalée de tension, paralysie de la langue, paralysie des cordes vocales, hypoesthésie, paresthésie, syncope, dysesthésie, somnolence, hyperkinésie, paralysie, tremblement, dysgueusie, sciatique, contractions musculaires involontaires, hypertonie, convulsion, migraine, étourdissements, trouble cérébrovasculaire, neuropathie périphérique, coma hypoglycémique, syndrome du canal carpien, névralgie.

Troubles psychiatriques : confusion, agitation, névrose, tension, pensées anormales, abus de drogues, perturbation affective, trouble émotif, trouble de la personnalité, tic, nervosité, labilité émotionnelle, trouble du sommeil, dépression, anxiété, insomnie.

Troubles rénaux et urinaires : cétonurie, nycturie, colique rénale, kyste rénal, trouble urétral, azotémie, rétention urinaire, urine anormale, albuminurie, hématurie, polyurie, néphrolithiase, insuffisance rénale, douleur rénale, dysurie.

Troubles de l'appareil génital et troubles mammaires : trouble menstruel, balanoposthite, douleur mammaire, gynécomastie, trouble mammaire, écoulement génital, règles irrégulières, métrorragie, malaise vulvovaginal, balanite, hypertrophie mammaire, ménométrorragie, prostatite, douleur testiculaire, inflammation utérine, saignement de retrait, trouble prostatique, aménorrhée, symptômes ménopausiques, kyste ovarien, syndrome prémenstruel, ménorragie, dysfonction érectile.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : congestion nasale, bronchospasme, embolie pulmonaire, fibrose pulmonaire, hémoptysie, hoquet, polype nasal, pneumonite, rhinorrhée, congestion des sinus, asthme, œdème pulmonaire, rhinite allergique, dysphonie, maladie pulmonaire obstructive chronique, dyspnée, trouble respiratoire, épistaxis, douleur oropharyngée.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : trouble unguéal, hyperkératose, kératose lichénifiée, érythème, psoriasis, cicatrice, irritation cutanée, trouble sudoripare, eczéma infantile, séborrhée, sensation de brûlure, décoloration de la peau, fissures cutanées, nécrose cutanée, érythème polymorphe, érythème noueux, hypertrichose, onychoclasie, parakératose, prurit généralisé, éruption papuleuse, masse cutanée, réaction cutanée, trouble cutané, eczéma, lipohypertrophie, purpura, prurit, éruption, acné, dermatite allergique, dermatite de contact, peau sèche, réaction de photosensibilité, alopécie, ulcération de la peau, dermatite, dermatose bulleuse, hypertrophie de la peau, éruption érythémateuse, urticaire, hyperhidrose, lipodystrophie acquise.

Interventions chirurgicales et médicales : dévitalisation dentaire.

Troubles vasculaires : anévrisme, claudication intermittente, thrombophlébite, thrombose artérielle dans un membre, thrombose, bouffées vasomotrices, vascularite, artérite, thrombose veineuse profonde, hémorragie, nécrose ischémique, trouble vasculaire périphérique, phénomène de Raynaud, angiopathie, collapsus circulatoire, bouffée de chaleur, phlébite, hypotension artérielle, varices, hématome, hypotension orthostatique, trouble veineux, artériosclérose, ischémie périphérique.

Femmes enceintes présentant un diabète de type 1

Troubles sanguins et du système lymphatique : anémie gestationnelle, anémie hypochrome, anémie ferriprive, thrombopénie.

Troubles cardiaques : trouble cardiovasculaire, extrasystoles ventriculaires.

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques : double uretère.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : otalgie, vertige.

Troubles oculaires : rétinopathie artériosclérotique, conjonctivite, conjonctivite allergique, douleur oculaire, gonflement oculaire, anévrisme rétinien, déficience visuelle.

Troubles gastro-intestinaux : malaise abdominal, caries dentaires, dysbactériose, intoxication alimentaire, hyperchlorhydrie, altération de la vidange gastrique, phlyctène labiale, œsophagite, proctalgie, hémorroïdes, reflux gastro-œsophagien, gingivite.

Troubles généraux et troubles au site d'administration : fatigue, hyperthermie, défaillance du dispositif, extravasation au point de perfusion, extravasation au point d'injection, prurit au point d'injection, réaction au point d'injection, urticaire au point d'injection, masse.

Troubles hépatobiliaires : hépatite cytolytique, hyperbilirubinémie.

Troubles immunitaires :hypersensibilité, incompatibilité du facteur rhésus.

Infections et infestations : infection à uréaplasme, infection oculaire, infection de l'appareil génito-urinaire, infection gingivale, infection, pyélonéphrite, infection virale des voies respiratoires, infection virale, infection d'une plaie, bactériurie asymptomatique, infection bactérienne, bactériurie gestationnelle, cellulite, endométrite, infection génitale, infection du lit d'ongle, pharyngo-amygdalite, salmonellose, syphilis, abcès dentaire, infection urinaire bactérienne, infection urogénitale bactérienne, bronchite, gastro-entérite virale, infection localisée, infection des voies respiratoires, infection mycotique vulvo-vaginale.

Blessures, empoisonnement et complications liées à l'intervention : administration du mauvais médicament, contusion, hémorragie associée à l'avortement provoqué, blessure, blessure cornéenne, blessure d'un membre, exposition de la mère pendant la grossesse, claquage musculaire, brûlure thermique, complication liée à la vaccination, entorse, déchirure périnéale.

Investigations : alanine aminotransférase accrue, anomalie à l'amniocentèse, augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, baisse de la ferritine sérique, hausse de la tension artérielle, thyréostimuline accrue, baisse de l'hémoglobine, résultat positif au test pour streptocoques, augmentation du poids.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution des besoins en insuline, déshydratation, hypercalcémie.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : rétraction musculaire, cervicalgie, scoliose, arthralgie, douleurs aux membres, myalgie.

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes) : léiomyome utérin.

Troubles du système nerveux : crise convulsive hypoglycémique, migraine, céphalée au niveau des sinus, sensation de brûlure, névrite optique, présyncope, trouble du nerf vague.

Affections gestationnelles, puerpérales et périnatales : fausse couche silencieuse, amniorrhée, hyperemesis gravidarum, travail prématuré, amniorrhexie, grossesse extra-utérine, mort fœtale, oligoamnios, rupture prématurée des membranes, hypotonie utérine, avortement incomplet, dystocie, souffrance fœtale, malposition fœtale, avortement imminent, hématome périnéal, rétention des produits de la conception, accouchement d'un mort-né, disproportion céphalo-pelvienne, hypertension gestationnelle.

Troubles psychiatriques : humeur dépressive, dépression.

Troubles rénaux et urinaires : protéinurie, douleur vésicale, calcul urinaire, cystite non infectieuse.

Troubles de l'appareil génital et troubles mammaires : hémorragie génitale, douleur périnéale, polype cervical, trouble cervical, déchirure du col utérin, écoulement vaginal, varices au niveau de la vulve.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis, congestion des sinus, rhinite vasomotrice.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : lipodystrophie acquise, urticaire, sueur froide, dermatite allergique, peau sèche, pétéchies, prurit, hémorragie cutanée, ulcération de la peau, eczéma.

Circonstances sociales : régime alimentaire inadéquat.

Interventions chirurgicales et médicales : chirurgie de la cataracte, épisiotomie, cerclage du col de l'utérus, retrait du stérilet, stérilisation, extraction dentaire.

Troubles vasculaires : anévrisme, hypotension artérielle.

1.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

D'autres effets indésirables ont été relevés chez des patients utilisant Levemir® à la suite de sa commercialisation. Ces effets indésirables ont été signalés volontairement et spontanément dans une population de taille indéterminée. Il n'est donc pas possible d'en estimer la fréquence ou d'établir une relation de cause à effet.

Levemir® est sur le marché depuis le 10 novembre 2003. En date du 31 octobre 2012, Novo Nordisk a reçu 17 450 rapports d'effets indésirables concernant l'utilisation post-commercialisation de Levemir®. Ces rapports ont fait état de 31 426 cas d'effets indésirables, dont 3 146 étaient graves et 28 280 ne l'étaient pas. Plus de 80 % des effets indésirables signalés tombaient dans les catégories indiquées ci-dessous (tableau 5).

Tableau 5 : répartition des effets indésirables associés à l'utilisation de Levemir® depuis sa commercialisation, selon leur gravité et la classe de système d'organes (MedDRA)

Classe de système d'organes Effets indésirables signalés le plus fréquemment	**Effets indésirables** non graves	**Effets indésirables graves**		**Total**
		Prévus	**Imprévus**	
Troubles généraux et troubles au site d'administration	11 764	275	238	12 277
Érythème au point d'injection, douleur au point d'injection et prurit au point d'injection				
Investigations	7 558	197	185	7 940
Hausse de la glycémie, baisse de la glycémie et fluctuation de la glycémie				
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	2 107	106	110	2 323
Éruption, prurit et urticaire				
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1 223	333	179	1 735
Hypoglycémie, hyperglycémie et maîtrise inadéquate du diabète sucré				
Troubles du système nerveux	1 004	164	217	1 385
Céphalée, étourdissements et inconscience hypoglycémique				
Blessures, empoisonnement et complications liées à l'intervention	1 119	84	68	1 271
Administration du mauvais médicament, conservation incorrecte du médicament et administration d'une dose incorrecte				
Troubles gastro-intestinaux	945	11	115	1 071
Nausées, diarrhée et vomissements				

La répartition globale des effets indésirables signalés au cours des neuf années suivant la commercialisation de Levemir® concorde avec le profil d'innocuité établi.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

1.4 Interactions médicament-médicament

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

Les substances suivantes peuvent faire diminuer les besoins en insuline : antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), bêta-bloquants, 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.

Liraglutide : aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le liraglutide et

Levemir® quand on a injecté séparément par voie sous-cutanée une seule dose de Levemir® (0,5 unité/kg) et 1,8 mg de liraglutide (à l'état d'équilibre) chez des patients atteints du diabète de type 2.

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).

1.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

1.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

1.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

Interactions médicament-style de vie
Une hypoglycémie peut se produire à la suite d'une dose 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 hypoglycémiant de l'insuline.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

1.8 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 des études cliniques.

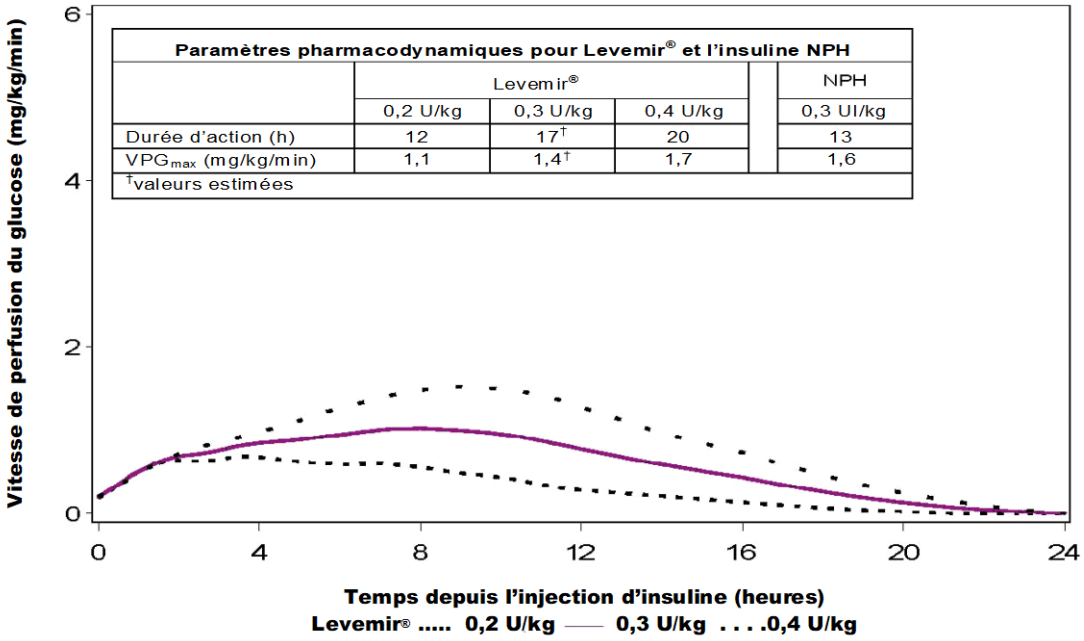
1.9 Pharmacodynamique

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.

Figure 1 – Profils d'activité de Levemir® La figure 1 montre la vitesse de perfusion du glucose selon une étude utilisant la méthode du clamp euglycémique chez des patients atteints du diabète de type 1.



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 [*tranche : 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 essais 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 mesurée par l'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) 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.

Les essais cliniques menés auprès de patients atteints du diabète de type 2 recevant une insuline basale en association avec des antidiabétiques oraux ont démontré que la maîtrise glycémique (HbA_{1c}) 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 ESSAIS CLINIQUES).

Dans les essais 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.

1.10 Pharmacocinétique

Tableau 6 : résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'insuline détémir dans les patients atteints de diabète de type 1

Dose unique (U/kg)	C_{max} (pmol/L) Moyenne (écart-type)	T_{max} (min) médiane (minimum; maximum)	$ASC_{0-\infty}$ (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 : Lors des essais cliniques, 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 après une administration sous-cutanée est déterminée par la vitesse d'absorption à partir du tissu sous-cutané. La demi-vie 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 essais *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

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

Grossesse et allaitement*:* L'effet de la grossesse sur la pharmacocinétique de Levemir® n'a fait l'objet d'aucune étude. Un essai clinique mené auprès de femmes enceintes a permis de comparer l'efficacité et l'innocuité de Levemir® à celles de l'insuline NPH (voir ESSAIS CLINIQUES, Grossesse).

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

Insuffisance hépatique : 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®.

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

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

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 comparativement 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 essais cliniques ont constamment montré que l’insuline détémir doit être administrée en doses molaires plus élevées que l’insuline humaine pour produire un effet métabolique comparable.

L’insuline détémir offre la même activité que l’insuline humaine chez certaines espèces, telles que le porc et le chien (tableau 16).

Tableau 16 : 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)
Souris	*0,06*	*0,24*
Rat	*0,15*	*0,6*
Lapin	*0,05*	*< 0,2*
Chien	*~ 1*	*4*
Porc	*~ 1*	*4*
Humain	*Environ 0,25*	*1*

Les données pharmacologiques concernant la liaison aux récepteurs, l'activité métabolique cellulaire et l'activité hypoglycémiante 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'examens habituels sur le comportement et le fonctionnement des organes, et des études d'interaction ont été menées sur des rats et des chiens. Au moment de l'instauration du programme d'innocuité pharmacologique, la dose thérapeutique humaine provisoire devait être, selon les attentes, de 1,8 nmol/kg. La dose choisie devait correspondre à 100 fois la dose thérapeutique humaine, mais, en raison de la plus faible activité montrée dans les essais cliniques subséquents, les doses réelles n'étaient que de 15 à 25 fois supérieures.

Les doses utilisées chez les rongeurs atteignaient 180 nmol/kg. Chez les chiens, les plus fortes doses administrées étaient de 18 nmol/kg (tableau 16) 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 17), probablement en raison de l'hypoglycémie. Un autre effet attendu vraisemblablement relié à l'hypoglycémie était une diminution de la diurèse spontanée (tableau 16) 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 17 : 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 pentétrazole.
Activité proconvulsivante, souris	0, 1,8, 18, 180	Aucun effet amplificateur sur l'activité convulsivante provoquée par le pentétrazole.
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.

Test	Doses[1] (nmol/kg)	Résultats
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 pO2 dans le sang artériel 2 heures après l'administration de la dose. Aucun effet sur le système respiratoire.
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 et 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

ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Avant ouverture : 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.

Afin de protéger l'insuline de la lumière, laisser le capuchon en place lorsque Levemir® FlexTouch® n'est pas utilisé.

Levemir® Penfill® : en cours d'utilisation ou emporté à titre de rechange : conserver à une température en dessous de 30 °C. Ne pas réfrigérer. Ne pas congeler. Utiliser en l'espace de

42 jours.

Levemir® FlexTouch® : en cours d'utilisation ou emporté à titre de rechange : conserver à une température en dessous de 30 °C. Le produit peut être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Utiliser en l'espace de 42 jours.

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les aiguilles ainsi que les produits Penfill® et FlexTouch® ne doivent jamais être prêtés à d'autres patients, même si une nouvelle aiguille est utilisée. 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.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : insuline détémir

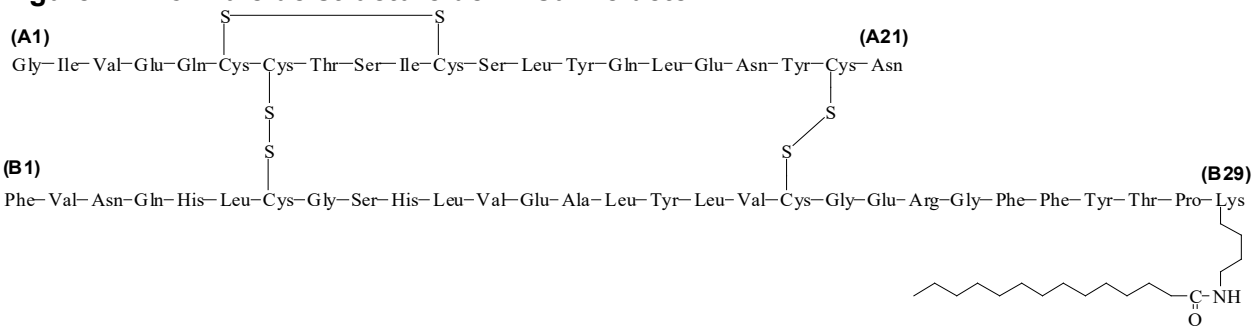
Nom chimique : Lys ^{B29}-(N$^{\varepsilon}$-tétradécanoyl)-dès (B30) insuline humaine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{267}H_{402}O_{76}N_{64}S_6$ et 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 de structure :

Figure 2 – Formule de structure de l'insuline détémir



Norme pharmaceutique : norme interne

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 préparations injectables. De l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être ajoutés pour ajuster le pH. Levemir® a un pH d'environ 7,4.

Inactivation virale

Levemir® (insuline détémir) est jugé sans danger sur le plan virologique.

ESSAIS CLINIQUES

1.11 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

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 (HbA_{1c}) 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 essais menés sur le diabète de type 1 et de type 2, Levemir®, contrairement aux traitements de comparaison, n'était pas associé à un gain pondéral significatif.

1.12 Résultats de l'étude

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 asparte 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) 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.

L'efficacité et l'innocuité de Levemir® ont été étudiées pendant une période atteignant 12 mois chez des adolescents et des enfants de 2 à 17 ans atteints du diabète de type 1 dans le cadre de deux essais cliniques contrôlés à répartition aléatoire (NN304-1379 et NN304-1689). L'un des essais a été prolongé de 12 mois (produisant des données pour une période de traitement totale de 24 mois) pour évaluer la formation d'anticorps après un traitement de longue durée avec Levemir®.Tout en n'étant pas contrôlé, cet essai de prolongation visait à évaluer lui aussi l'efficacité et l'innocuité (tableau 7).

Une étude d'efficacité et d'innocuité de 6 mois, ouverte, à répartition aléatoire et à 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 adolescents et à des enfants de 6 à 17 ans atteints du diabète de type 1. Il a été établi que la maîtrise glycémique obtenue avec Levemir® et mesurée par le taux d'HbA_{1c} était semblable à celle de l'insuline NPH chez les enfants et les adolescents, la diminution du taux moyen d'HbA_{1c} étant d'environ 0,8 point de pourcentage pour les deux traitements. Le groupe traité par Levemir® avait une GJ moyenne moins élevée (8,4 c. 9,6 mmol/L) et présentait une variation quotidienne de la GJ mesurée à

domicile moins importante (écart type : 3,3 c. 4,3). Le risque relatif de connaître un épisode d'hypoglycémie était semblable dans les deux groupes de traitement, alors que le risque de connaître un épisode d'hypoglycémie nocturne était de 26 % moins élevé avec Levemir®. Levemir® a donné lieu à une augmentation moins importante de l'IMC moyen à la fin du traitement que l'insuline NPH. L'IMC a été normalisé à l'aide d'écarts réduits pour permettre la comparaison de différents groupes d'âge. En moyenne, l'IMC du groupe sous l'insuline détémir a augmenté de 0,2 kg/m^2 au cours de l'essai, alors que celui du groupe sous l'insuline NPH a augmenté de 0,7 kg/m^2.

Une étude d'efficacité et d'innocuité de 12 mois, ouverte, à répartition aléatoire et à groupes parallèles (NN304-1689, n = 347) a comparé Levemir® et l'insuline NPH administrés à des adolescents et à des enfants de 2 à 16 ans atteints du diabète de type 1 selon un schéma basal-bolus où l'insuline asparte servait d'insuline en bolus à chaque repas. La randomisation a été stratifiée par groupe d'âge (2 à 5 ans, n = 82; 6 à 16 ans, n = 265). Il a été établi que la maîtrise glycémique obtenue avec Levemir® et mesurée par le taux d'HbA_{1c} était semblable à celle de l'insuline NPH chez les enfants et les adolescents, l'augmentation du taux moyen d'HbA_{1c} étant d'environ 0,34 point de pourcentage pour le traitement par Levemir® et de 0,22 point de pourcentage pour le traitement par l'insuline NPH. Les valeurs du taux d'HbA_{1c} étaient semblables chez les enfants des deux groupes d'âge. À la fin de l'essai, la GJ était de 8,0 mmol/L dans le groupe traité par Levemir® et de 8,6 mmol/L dans le groupe recevant l'insuline NPH. Le groupe traité par Levemir® présentait une variation quotidienne de la GJ mesurée à domicile moins importante que le groupe recevant l'insuline NPH (écart type : 2,6 c. 3,6). Dans le groupe sous Levemir®, la fréquence d'épisodes hypoglycémiques de tout type et d'épisodes nocturnes a été de 56,3 et de 8,2 par année-patient d'exposition, respectivement, alors que ces fréquences respectives ont été de 71,0 et de 13,1 par année-patient d'exposition dans le groupe sous l'insuline NPH. Le poids corporel des patients recevant l'insuline détémir a augmenté de 2,7 kg en moyenne entre le début de l'étude et la fin des 52 semaines de traitement, comparativement à une augmentation moyenne de 3,6 kg chez les patients traités par l'insuline NPH.

Tableau 7 : diabète de type 1 – Sujets pédiatriques

	NN304-1379 (sujets de 6 à 17 ans) 26 semaines		NN304-1689 (sujets de 2 à 16 ans) 52 semaines	
	Levemir®	Insuline NPH	Levemir®	Insuline NPH
Population en intention de traiter (n)	232	115	177	170
HbA_{1c} (%)				
- Taux d'HbA_{1c} initial	8,8	8,8	8,4	8,4
- Taux d'HbA_{1c} moyen après 12 mois			8,75	8,64
- Variation moyenne corrigée par rapport au taux initial	-0,7*	-0,8*	0,34**	0,24**
- LEVEMIR – NPH (IC à 95 %)	0,1 (-0,1; 0,3)		0,1 (-0,1; 0,4)	
Dose d'insuline basale (unités/jour)				

- Dose initiale moy.	24	26	17	17
- Variation moyenne par rapport au départ	8	6	8	7
Dose d'insuline totale (unités/jour)				
- Dose initiale moy.	48	50	35	34
- Variation moyenne par rapport au départ	9	7	10	8
Glycémie à jeun (mg/dL)				
- GJ initiale moyenne	181	181	135	141
- Variation moyenne corrigée par rapport au taux initial	-39	-21	-10**	0**
Poids corporel (kg)				
- Poids initial moyen	46,3	46,2	37,4	36,5
- Variation moyenne corrigée par rapport au taux initial	1,6*	2,7*	2,7**	3,6**

* *D'après une analyse de covariance tenant compte de la valeur initiale, de la région géographique, du sexe des sujets et de leur âge (covariable)*
** *D'après une analyse de covariance tenant compte de la valeur initiale, du pays, de l'état pubertaire initial des sujets et de leur âge (facteur de stratification)*

Grossesse

Dans le cadre d'un essai clinique contrôlé à répartition aléatoire, des femmes enceintes présentant un diabète de type 1 (n = 310) ont été traitées selon un schéma de type basal-bolus, où on a comparé Levemir® (n = 152) à l'insuline NPH (n = 158) tout en utilisant l'insuline asparte comme insuline prandiale.

D'après le taux d'HbA_{1c}, Levemir® s'est révélé non inférieur à l'insuline NPH. À la 36e semaine de gestation, le taux d'HbA_{1c} moyen était de 6,27 % dans le groupe traité par Levemir® et de 6,33 % dans le groupe traité par l'insuline NPH.
Le taux d'HbA_{1c} cible, soit un taux ≤ 6,0 %, visé pour les 24e et 36e semaines de la gestation, a été atteint par 41 % des femmes sous Levemir® et par 32 % des femmes recevant l'insuline NPH.

Aux 24e et 36e semaines de la gestation, la GJ moyenne a été de 5,38 mmol/L et de 4,76 mmol/L respectivement avec Levemir®, puis de 6,32 mmol/L et de 5,41 mmol/L respectivement avec l'insuline NPH.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement dans la fréquence des épisodes hypoglycémiques pendant la grossesse, et le profil d'innocuité global de Levemir® a été semblable à celui de l'insuline NPH pendant la grossesse en ce qui a trait à l'issue de la grossesse, ainsi que chez le fœtus et le nouveau-né.

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 asparte en tant qu'insuline en bolus. Dans les deux études, l'insuline NPH servait d'insuline basale de comparaison, et l'insuline asparte ou l'insuline humaine soluble, d'insuline prandiale. Selon les valeurs de l'hémoglobine glycosylée ou de la glycémie à jeun, Levemir® a présenté une efficacité 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 essais de phase 3 de moyenne ou longue durée (NN304-1632, NN304-1373 et NN304-1530) ont été menés 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 essais étaient ouverts, 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 continuel tout au long des essais en fonction des glycémies mesurées par les patients.

L'ajustement jusqu'à l'objectif a conduit à des réductions cliniquement pertinentes des taux d'HbA_{1c} et de GJ. Le taux d'HbA_{1c} a diminué de la même manière avec Levemir® qu'avec l'insuline NPH ou l'insuline glargine. En ce qui a trait au taux d'HbA_{1c} mesuré 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 essais (**tableau 14**). La GJ a baissé considérablement entre le début et la fin du traitement dans tous les groupes de traitement des trois essais. La baisse moyenne de la GJ était similaire avec l'insuline détémir, l'insuline NPH et l'insuline glargine. Au cours de l'essai 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 essais 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 les études cliniques (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'HbA_{1c} 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 ($p < 0,001$ pour l'insuline détémir une fois par jour comparativement à l'insuline glargine; $p < 0,012$ pour l'insuline détémir deux fois par jour comparativement à l'insuline glargine).

Des analyses exploratoires comportant des ajustements sur la covariable HbA_{1c} ont donné des résultats similaires, ce qui indique que les changements de poids corporel étaient indépendants des différences individuelles de taux d'HbA_{1c}.

Tableau 8 : 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 9 : résumé des données démographiques sur les patients pour les essais cliniques sur des adultes, des enfants et des adolescents atteints du diabète de type 1

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)*	Âge moyen (tranche)	Sexe
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 soluble avant chaque repas, chez des patients atteints de diabète de type 1	<table><tr><td>Groupe de traitement</td><td colspan="2">Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)</td><td colspan="2">Dose quotidienne d'insuline en bolus (U/kg)</td></tr><tr><td></td><td>Moy. avant l'étude</td><td>Moy. à la fin de l'étude</td><td>Moy. avant l'étude</td><td>Moy. à la fin de l'étude</td></tr><tr><td>Levemir</td><td>0,31</td><td>0,27</td><td>0,44</td><td>0,47</td></tr><tr><td>Insuline NPH</td><td>0,31</td><td>0,33</td><td>0,44</td><td>0,44</td></tr></table> Administration sous-cutanée, une fois par jour (au coucher), durant 6 mois	747	40,5 (18 à 77)	Hommes et femmes
NN304-1447	Étude contrôlée à répartition aléatoire sur le traitement par Levemir/NovoRapid comparativement à un traitement par insuline NPH/NovoRapid administrés à des patients adultes atteints de diabète de type 1	<table><tr><td>Groupe de traitement</td><td colspan="2">Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)</td><td colspan="2">Dose quotidienne d'insuline en bolus (U/kg)</td></tr><tr><td></td><td>Moy. avant l'étude</td><td>Moy. à la fin de l'étude</td><td>Moy. avant l'étude</td><td>Moy. à la fin de l'étude</td></tr><tr><td>Levemir</td><td>0,35</td><td>0,43</td><td>0,39</td><td>0,39</td></tr><tr><td>Insuline NPH</td><td>0,32</td><td>0,38</td><td>0,37</td><td>0,34</td></tr></table> Administration sous-cutanée, deux fois par jour, durant 16 semaines	400	40,2 (18 à 77)	Hommes et femmes
NN304-1448	Étude contrôlée à répartition aléatoire sur le traitement par Levemir/NovoRapid comparativement à un traitement par insuline NPH/NovoRapid administrés à des patients adultes atteints de diabète de type 1	<table><tr><td>Groupe de traitement</td><td colspan="2">Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)</td><td colspan="2">Dose quotidienne d'insuline en bolus (U/kg)</td></tr><tr><td></td><td>Moy. avant l'étude</td><td>Moy. à la fin de l'étude</td><td>Moy. avant l'étude</td><td>Moy. à la fin de l'étude</td></tr><tr><td>Levemir</td><td>0,36</td><td>0,49</td><td>0,40</td><td>0,38</td></tr><tr><td>Insuline NPH</td><td>0,39</td><td>0,45</td><td>0,40</td><td>0,38</td></tr></table> Administration sous-cutanée, deux fois par jour, durant 16 semaines	408	40,2 (18 à 76)	Hommes et femmes
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	<table><tr><td></td><td colspan="2">Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)</td><td colspan="2">Dose quotidienne d'insuline en bolus (U/kg)</td></tr><tr><td></td><td>Moy. avant l'étude**</td><td>Moy. à la fin de l'étude</td><td>Moy. avant l'étude**</td><td>Moy. à la fin de l'étude</td></tr><tr><td>Levemir</td><td>S.O.</td><td>0,66</td><td>S.O.</td><td>0,52</td></tr><tr><td>Insuline NPH</td><td>S.O.</td><td>0,64</td><td>S.O.</td><td>0,51</td></tr></table> Administration sous-cutanée, deux fois par jour, durant 16 semaines	347	11,9 (6 à 17)	Hommes et femmes
NN304-1689	Étude contrôlée ouverte et à répartition aléatoire avec groupes parallèles et traitement de référence (insuline NPH) selon un schéma basal-bolus avec l'insuline asparte chez des enfants et des adolescents atteints de diabète de type 1	<table><tr><td></td><td colspan="2">Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)</td><td colspan="2">Dose quotidienne d'insuline en bolus (U/kg)</td></tr><tr><td></td><td>Moy. avant l'étude**</td><td>Moy. à la fin de l'étude</td><td>Moy. avant l'étude**</td><td>Moy. à la fin de l'étude</td></tr><tr><td>Levemir®</td><td>S.O.</td><td>0,60</td><td>S.O.</td><td>0,48</td></tr><tr><td>Insuline NPH</td><td>S.O.</td><td>0,58</td><td>S.O.</td><td>0,45</td></tr></table> Administration sous-cutanée, une ou deux fois par jour	347	9,9 (2 à 16)	Hommes et femmes

<table>
<tr><th>Étude</th><th>Méthodologie</th><th>Posologie, voie d’administration et durée</th><th>Nombre de sujets (n)*</th><th>Âge moyen (tranche)</th><th>Sexe</th></tr>
<tr><td>NN304-1690</td><td>Prolongation non contrôlée de l’étude NN304-1689 avec schéma basal-bolus Levemir®/insuline asparte chez des enfants et des adolescents atteints de diabète de type 1</td><td>
<table>
<tr><td></td><td colspan="2">Dose quotidienne d’insuline basale (U/kg)</td><td colspan="2">Dose quotidienne d’insuline en bolus (U/kg)</td></tr>
<tr><td></td><td>Moy. avant l’étude**</td><td>Moy. à la fin de l’étude</td><td>Moy. avant l’étude**</td><td>Moy. à la fin de l’étude</td></tr>
<tr><td>Levemir®</td><td>S.O.</td><td>S.O.</td><td>S.O.</td><td>S.O.</td></tr>
<tr><td>Insuline NPH</td><td>S.O.</td><td>S.O.</td><td>S.O.</td><td>S.O.</td></tr>
</table>
Administration sous-cutanée, une ou deux fois par jour, durant 52 semaines
</td><td>146</td><td>11,1

(3,1-17,9)</td><td>Hommes et femmes</td></tr>
</table>

* 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’essai. La répartition générale des schémas était semblable dans les deux groupes de traitement. Avant l’essai, 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 en bolus par kilogramme de poids corporel est restée la même pendant l’essai dans les deux groupes de traitement.

Tableau 10 : résumé des données démographiques de l'essai clinique NN304-1687 mené chez des femmes enceintes présentant un diabète de type 1

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)*	Âge moyen (tranche)	Sexe
NN304-1687	Étude contrôlée ouverte et à répartition aléatoire avec groupes parallèles et traitement de référence (insuline NPH) selon un schéma basal-bolus avec l'insuline asparte chez des femmes enceintes présentant un diabète de type 1.	<table><tr><td></td><td colspan="2">Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)</td><td colspan="2">Dose quotidienne d'insuline en bolus (U/kg)</td></tr><tr><td></td><td>Moy. avant l'étude</td><td>Semaine de gest. 36</td><td>Moy. avant l'étude</td><td>Semaine de gest. 36</td></tr><tr><td>Levemir®</td><td>0,32</td><td>0,46</td><td>0,36</td><td>0,71</td></tr><tr><td>Insuline NPH</td><td>0,37</td><td>0,46</td><td>0,37</td><td>0,59</td></tr></table> Administration sous-cutanée, une ou deux fois par jour pendant la grossesse	310 des femmes exposées ont été enceintes à un moment donné pendant l'essai.	30,1 (21 à 43)	Femmes

* Nombre de sujets exposés

Tableau 11 : résultats d'études – adultes atteints du diabète de type 1 : analyses de covariance combinées du taux d'HbA_{1c} (%) à la fin d'études sur le diabète de type 1 (études 1335, 1447 et 1448)

Paramètre(s) primaire(s)	Levemir		NPH		Différence (insuline détémir – insuline NPH)	
HbA_{1c} (16 semaines)	N	Moyenne (erreur-type)	N	Moyenne (erreur-type)	Moyenne	IC à 95 %
	983	8,30 (0,10)	485	8,41 (0,10)	-0,11	[-0,20; -0,01]

Tableau 12 : résumé des données démographiques des essais cliniques sur le diabète de type 2

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)*	Âge moyen (tranche)	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 en bolus	<table><tr><td rowspan="2">Groupe de traitement</td><td colspan="2">Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)</td><td colspan="2">Dose quotidienne d'insuline en bolus (U/kg)</td></tr><tr><td>Moy. avant l'étude</td><td>Moy. à la fin de l'étude</td><td>Moy. avant l'étude</td><td>Moy. à la fin de l'étude</td></tr><tr><td>Levemir</td><td>0,32</td><td>0,42</td><td>0,40</td><td>0,46</td></tr><tr><td>Insuline NPH</td><td>0,31</td><td>0,39</td><td>0,40</td><td>0,40</td></tr></table> Administration sous-cutanée, une ou deux fois par jour, durant 6 mois	505	60,4 (35 à 91)	Hommes et femmes
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><tr><td rowspan="2">Groupe de traitement</td><td colspan="2">Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)</td><td colspan="2">Dose quotidienne d'insuline en bolus (U/kg)</td></tr><tr><td>Moy. avant l'étude</td><td>Moy. à la fin de l'étude</td><td>Moy. avant l'étude</td><td>Moy. à la fin de l'étude</td></tr><tr><td>Levemir</td><td>0,42</td><td>0,58</td><td>0,20</td><td>0,37</td></tr><tr><td>Insuline NPH</td><td>0,39</td><td>0,46</td><td>0,20</td><td>0,33</td></tr></table> Administration sous-cutanée, une ou deux fois par jour, durant 4 mois	394	58,2 (29 à 80)	Hommes et femmes
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><tr><td rowspan="2">Groupe de traitement</td><td colspan="2">Dose quotidienne d'insuline basale (U/kg)</td></tr><tr><td>Moy. au début de l'étude</td><td>Moy. à la fin de l'étude</td></tr><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></table> Administration sous-cutanée, une fois par jour, durant 20 semaines	498	58,5 (29 à 89)	Hommes et femmes

<table>
<tr><th>Étude</th><th>Méthodologie</th><th>Posologie, voie d’administration et durée</th><th>Nombre de sujets (n)*</th><th>Âge moyen (tranche)</th><th>Sexe</th></tr>
<tr><td>NN304-1373</td><td>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</td><td>
<table>
<tr><td rowspan="2">Groupe de traitement</td><td colspan="2">Dose quotidienne d’insuline basale (U/kg)</td></tr>
<tr><td>Moyenne à la première semaine</td><td>Moyenne à la 52e semaine</td></tr>
<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>
</table>
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.</td><td>582</td><td>58,9 (27 à 82)</td><td>Hommes et femmes</td></tr>
<tr><td>NN304-1530</td><td>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</td><td>
<table>
<tr><td rowspan="2">Groupe de traitement</td><td colspan="2">Dose quotidienne d’insuline basale (U/kg)</td></tr>
<tr><td>Moy. à la première semaine</td><td>Moy. à la 24e semaine</td></tr>
<tr><td>Levemir® (deux fois par jour)</td><td>0,21</td><td>0,77</td></tr>
<tr><td>NPH (deux fois par jour)</td><td>0,21</td><td>0,52</td></tr>
</table>
Administration sous-cutanée, une ou deux fois par jour, durant 24 semaines</td><td>475</td><td>60,8 (27 à 80)</td><td>Hommes et femmes</td></tr>
<tr><td>NN2211-1842</td><td>Étude multicentrique, multinationale, ouverte, à répartition aléatoire et à groupes parallèles d’une durée de 26 semaines avec une prolongation de 26 semaines visant à comparer l’effet de l’insuline détémir en association avec le liraglutide et la metformine à celui de la bithérapie par le liraglutide et metformine chez des sujets atteints du diabète de type 2</td><td>Liraglutide à raison de 1,8 mg une fois par jour + metformine
Liraglutide à 1,8 mg + Levemir® (insuline détémir) + metformine ou
Sujets non randomisés recevant 1,8 mg de liraglutide et la metformine</td><td>987</td><td>57,1 (18 à 80)</td><td>Hommes et femmes</td></tr>
</table>

* Nombre de sujets exposés

Tableau 13 : résultats d'études – type 2, schéma basal-bolus : analyse de covariance du taux d'HbA_{1c} (%) à la fin d'études sur le diabète de type 2

Paramètre(s) primaire(s)	Levemir		NPH		Différence (insuline détémir – insuline NPH)	
Données manquantes sur le taux d'HbA_{1c} de l'étude 1337	N*	Moyenne (erreur-type)	N*	Moyenne (erreur-type)	Moyenne	IC à 95 %
1336 – HbA_{1c} (6 mois)	315	7,63 (0,07)	155	7,48 (0,08)	0,16	[0,00; 0,31]
1385 – HbA_{1c} (22 semaines)	182	7,46 (0,07)	192	7,52 (0,07)	-0,062	[-0,25; 0,13]

***** Nombre de sujets en intention de traiter (modifié)

Tableau 14 : résultats des études – analyse de covariance du taux d'HbA_{1c} (%) 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.

Diabète de type 2 : traitement en association avec la metformine et le liraglutide

Dans le cadre de cet essai ouvert de 26 semaines, les 987 patients inscrits suivaient une monothérapie par la metformine (≥ 1 500 mg/jour) ou prenaient la metformine (≥ 1 500 mg/jour)

en association avec une sulfonylurée, mais ces traitements ne maîtrisaient pas adéquatement la glycémie (taux d'HbA_{1c} de 7 à 10 % et de 7 à 8,5 %, respectivement). Les patients suivant le traitement d'association ont cessé de prendre la sulfonylurée au début de la période préliminaire (semaine -12). Tous les patients inscrits ont entrepris une période préliminaire de 12 semaines pendant laquelle ils ont reçu le liraglutide comme thérapie d'appoint, dont on a graduellement porté la dose à 1,8 mg une fois par jour. Le changement le plus marqué dans le taux d'HbA_{1c} et le poids corporel a été observé pendant la phase préliminaire de 12 semaines; les sujets dans les groupes randomisés présentaient un taux moyen d'HbA_{1c} de 8,3 % lors de la sélection, et ce taux est passé à 7,6 % pendant la période préliminaire, alors que le changement de poids observé a été de 3,5 kg. À la fin de la période préliminaire sous le liraglutide (1,8 mg) et la metformine, 498 patients (50 %) présentaient un taux d'HbA_{1c} inférieur à 7 % et ont poursuivi le traitement dans une phase observationnelle sans randomisation. Cent soixante-sept des autres patients (17 %) se sont retirés de l'essai pendant la phase préliminaire, et environ la moitié de ces retraits étaient attribuables aux effets indésirables d'ordre gastro-intestinal [voir EFFETS INDÉSIRABLES]. Il restait donc 323 patients présentant un taux d'HbA_{1c} ≥ 7 % (33 % des sujets ayant participé à la phase préliminaire), qu'on a randomisés pour recevoir pendant 26 semaines soit Levemir® comme thérapie d'appoint, administrée chaque soir (n = 162), soit le même traitement par le liraglutide à 1,8 mg et la metformine (n = 161). La dose initiale de Levemir® était de 10 unités par jour et la dose moyenne à la fin de la période de 26 semaines post-randomisation était de 39 unités par jour (0,41 U/kg). Pendant la période de traitement de 26 semaines suivant la randomisation, le pourcentage de patients s'étant retirés de l'essai en raison d'un traitement inefficace a été de 3,1 % chez les sujets randomisés pour continuer à recevoir 1,8 mg de liraglutide et la metformine et de 1,2 % chez les sujets randomisés pour recevoir Levemir® comme thérapie d'appoint. Le taux d'abandons total a été de 21,1 % (n = 34) chez les sujets randomisés pour continuer à recevoir 1,8 mg de VICTOZA® et la metformine et de 11,1 % (n = 18) chez les sujets randomisés pour recevoir l'insuline détémir comme thérapie d'appoint.

L'ajout de Levemir® au traitement par le liraglutide à 1,8 mg et metformine a donné lieu à une baisse statistiquement significative du taux d'HbA_{1c} comparativement au traitement inchangé se limitant à 1,8 mg de liraglutide en association avec la metformine (tableau 15). Après avoir présenté au départ un poids corporel moyen de 96 kg et de 95,3 kg respectivement, on a observé une réduction moyenne (corrigée) de 0,16 kg après la randomisation (semaine 0) chez les patients recevant Levemir® comme thérapie d'appoint comparativement à une réduction moyenne (corrigée) de 0,95 kg chez les patients ayant continué à recevoir 1,8 mg de liraglutide et la metformine seulement.

Tableau 15 : résultats d'un essai ouvert d'une durée de 26 semaines comparant Levemir® en thérapie d'appoint avec l'association VICTOZA®-metformine au maintien d'un traitement par VICTOZA® et metformine seulement chez des patients n'ayant pas obtenu un taux d'HbA_{1c} inférieur à 7 % après 12 semaines sous metformine et VICTOZA® (semaines -12 à 0)

	Levemir® + VICTOZA® + metformine	**VICTOZA®** + metformine
Population en intention de traiter (n)	162	157
HbA_{1c} (%)		
N[a]	160	149
Moyenne au départ (après la randomisation,	7,6	7,6

Changement par rapport à la valeur initiale Différence par rapport au groupe traité par Intervalle de confiance à 95 %	-0,5 -0,5* (-0,7, -0,4)	0,0
N[a] Proportion estimative de patients ayant atteint	160 43 %	149 17 %
Glycémie à jeun (mmol/L)		
N[a] Moyenne au départ (après la randomisation, Changement par rapport à la valeur initiale	160 9,23 -2,12	154 8,81 -0,39

[a] Population en intention de traiter avec le report des dernières observations. Les sujets pour lesquels on n'avait pas de données après la valeur initiale ont été exclus de l'analyse.
[b] Moyenne, par la méthode des moindres carrés, tirée d'une analyse de covariance ayant comme facteurs le traitement, le pays et l'antidiabétique oral antérieur, et utilisant la valeur initiale comme covariable.
[c] Estimations à partir d'un modèle de régression logistique utilisant le traitement comme effet fixe et le taux d'HbA_{1c} initial comme covariable.
* Valeur *p* = 0,0001

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'essai 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'HbA_{1c}, 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. L'étude NN304-1689 menée chez des enfants et des adolescents a été prolongée de 12 mois (produisant des données pour une période de traitement totale de 24 mois) pour évaluer la formation d'anticorps après un traitement de longue durée avec Levemir®. Le taux d'anticorps anti-insuline a augmenté à la suite de l'instauration du traitement par Levemir®, puis a diminué. Le taux d'anticorps n'a pas semblé avoir d'effet défavorable sur le taux d'HbA_{1c} ni sur la dose d'insuline. D'après les résultats, la formation d'anticorps n'a pas exercé d'effet défavorable sur l'équilibre glycémique ni sur la dose d'insuline détémir.

MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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 rapide (insuline lispro) ont causé très peu d'effets indésirables en dehors de ceux associés à l'hypoglycémie.

Tableau 18 : 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 19 : 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		

Espèce (souche, voie d'administration)	Dose quotidienne (nmol/kg/jour)	Nombre d'animaux (expérience principale et récupération)	Durée	Résultats
	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		
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
	1,8	M : 4; F : 4		
	3,6	M : 4; F : 4		

Espèce (souche, voie d'administration)	Dose quotidienne (nmol/kg/jour)	Nombre d'animaux (expérience principale et récupération)	Durée	Résultats
	7,2	M : 4; F : 4		7,2 nmol/kg/jour
	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 immunitaire 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 l'insuline humaine, indiquent que l'insuline détémir et l'insuline humaine ont des effets similaires en matière d'embryotoxicité et de tératogénicité.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

LEVEMIR®

insuline détémir

Penfill®/FlexTouch®

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Levemir®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Levemir®**.

Pour toute autre question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien.

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

Si les effets secondaires s'aggravent ou si vous présentez d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans ce feuillet, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien. Si vous éprouvez de la difficulté à lire ce feuillet, demandez à un membre de votre famille ou à un ami de vous aider.

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insulinothérapie, y compris de Levemir®.
- Une réaction d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et même la mort.
- Il est recommandé à tous les patients diabétiques de surveiller leur glycémie.
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. Il est possible que la dose doive être modifiée.
- N'injectez jamais l'insuline directement dans une veine.
- N'utilisez jamais Levemir® avec des pompes à perfusion d'insuline.
- N'utilisez pas Levemir® s'il n'a pas une apparence limpide et incolore.
- Levemir® ne doit pas être mélangé avec une autre insuline.

Pour quoi Levemir® (insuline détémir) est-il utilisé?

- Le traitement des adultes, des adolescents et des enfants de 2 ans ou plus atteints du diabète de type 1.
- Le traitement des adultes atteints du diabète de type 2 qui ont besoin d'insuline pour maîtriser l'hyperglycémie.
- Le traitement du diabète de type 2 en association avec des antidiabétiques oraux chez les adultes dont la régulation métabolique est inadéquate avec les antidiabétiques oraux seuls.
- Le traitement du diabète de type 2 en association avec le liraglutide et la metformine quand la bithérapie avec le liraglutide et la metformine ne maîtrise pas adéquatement la

glycémie.

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

Comment Levemir® agit-il?

Levemir® (insuline détémir) est un analogue de l'insuline humaine utilisé pour traiter le diabète. Cet analogue à action prolongée fait baisser votre glycémie. Levemir® présente un profil plat et prévisible pour la maîtrise de la glycémie. La durée de son effet peut atteindre 24 heures selon la dose administrée. Il peut être utilisé en association avec des antidiabétiques oraux, un agoniste du récepteur du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) ou une insuline prandiale de courte durée ou à action rapide. Comparativement à d'autres insulines, Levemir® est associé à un gain de poids plus faible.

Quels sont les ingrédients dans Levemir®?

Ingrédient médicinal : l'ingrédient actif de Levemir® est un analogue de l'insuline humaine appelé insuline détémir.

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

Levemir® est disponible sous les formes posologiques qui suivent :

Levemir® est offert par Novo Nordisk Canada sous les formes suivantes :
- cartouche Levemir® Penfill® de 3 mL (conçue pour être utilisée avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk).
- stylo prérempli Levemir® FlexTouch® de 3 mL.

Les cartouches Levemir® Penfill® (employées avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk) et le stylo Levemir® FlexTouch® sont conçus pour être utilisés avec les aiguilles NovoFine®, NovoFine® Plus et NovoTwist®. Novo Nordisk ne peut être tenue responsable d'un mauvais fonctionnement attribuable à l'utilisation de Levemir® avec des produits qui ne répondent pas aux mêmes caractéristiques techniques ou normes de qualité.

Ne prenez pas Levemir® si :

- Vous sentez venir une réaction hypoglycémique (glycémie trop basse). Lisez la section « *Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Levemir®?* » pour obtenir de plus amples renseignements sur l'hypoglycémie.
- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'insuline détémir, au 3-méthylphénol (métacrésol) ou à tout autre ingrédient que contient cette insuline. Faites attention aux signes de réaction allergique (consultez la section « *Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Levemir®?* »).
- Avec les pompes à perfusion d'insuline.
- Le stylo FlexTouch®, la cartouche Penfill® ou le dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk qui la contient est tombé, a été endommagé ou a été écrasé, car il existe un risque de fuite d'insuline.
- L'insuline n'a pas été conservée de façon appropriée ou a été congelée (consultez la section « *Comment conserver Levemir®* »).
- L'insuline n'a pas une apparence limpide et incolore.

Ne remplissez pas de nouveau une cartouche Levemir® Penfill®.

Le stylo Levemir® Penfill® est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine®, NovoFine® Plus ou NovoTwist®, qui font partie du **Système intégré®**.

La cartouche Levemir® Penfill® est conçue pour être utilisée avec les dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk ou avec les aiguilles NovoFine®, NovoFine® Plus ou NovoTwist® dans le cadre du Système intégré®.

Si votre traitement prévoit l'utilisation de NovoRapid® Penfill® et d'une autre insuline contenue dans une cartouche Penfill®, utilisez deux dispositifs d'injection d'insuline Novo Nordisk, un pour chaque sorte d'insuline.
Par mesure de précaution, ayez toujours avec vous un dispositif d'injection d'insuline de rechange au cas où vous perdriez ou endommageriez votre dispositif d'injection d'insuline.

Pour éviter des effets secondaires et afin de garantir une bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Levemir®. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous éprouvez des problèmes aux reins, au foie, aux glandes surrénales, à la glande thyroïde ou à l'hypophyse, il est possible que votre médecin modifie votre dose d'insuline.
- Si vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière), car vos besoins en insuline peuvent changer en raison de la hausse ou de la baisse de votre glycémie.
- Si vous avez une infection, faites de la fièvre ou avez subi une intervention chirurgicale, car vous pourriez avoir besoin de plus d'insuline que d'habitude.
- Si vous avez la diarrhée, êtes pris de vomissements ou mangez moins que d'habitude, car vous pourriez avoir besoin de moins d'insuline qu'en temps normal.
- Si vous faites plus d'exercice que d'habitude ou voulez changer votre alimentation habituelle, car votre glycémie pourrait varier.
- Si vous êtes malade, auquel cas vous devez continuer à prendre votre insuline.
- Si vous partez à l'étranger : les voyages vers des destinations qui se situent dans un autre fuseau horaire peuvent avoir une incidence sur vos besoins en insuline et sur le moment où vous devez effectuer vos injections. Consultez votre médecin si vous prévoyez un tel voyage.
- Veuillez consulter votre médecin si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir. Il se peut qu'on doive modifier votre dose d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Une bonne maîtrise de votre diabète et la prévention de l'hypoglycémie sont importantes pour la santé de votre enfant.
- Veuillez consulter votre médecin si vous allaitez, car il se peut qu'on doive modifier vos doses d'insuline.
- Si votre taux d'albumine est très bas, il vous faut surveiller votre glycémie de près. Tenez une discussion à ce sujet avec votre médecin.
- Si vous conduisez un véhicule ou utilisez des outils ou de la machinerie, faites attention aux symptômes d'une hypoglycémie. Pendant une réaction hypoglycémique, votre capacité de vous concentrer et de réagir est réduite. N'oubliez pas cette mise en garde dans toutes les situations qui pourraient représenter un risque pour vous ou les autres, par exemple la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Évitez ces activités si les symptômes précurseurs d'une réaction hypoglycémique se manifestent.

Discutez avec votre médecin pour savoir si vous devriez cesser complètement de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie, en particulier si vous présentez fréquemment des réactions hypoglycémiques ou avez de la difficulté à en reconnaître les symptômes.

Avant de partir en voyage, consultez votre médecin ou votre pharmacien sur la disponibilité de Levemir® dans le pays que vous visiterez. Si vous le pouvez, apportez suffisamment de Levemir® pour toute la durée du séjour.

Les thiazolidinédiones (classe d'antidiabétiques oraux) prises en association avec de l'insuline peuvent augmenter le risque d'insuffisance cardiaque et d'œdème. Avisez votre médecin dès que vous présentez une enflure localisée (œdème) ou les signes d'une insuffisance cardiaque, comme un essoufflement inhabituel.

Autres mises en garde à connaître :

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

Consultez immédiatement un professionnel de la santé :
- si les signes d'allergie ci-dessus apparaissent ou
- si vous vous sentez mal de façon soudaine et éprouvez les symptômes suivants : sueurs, malaise (vomissements), difficulté à respirer, rythme cardiaque accéléré, étourdissements.
- Il faut assurer la rotation des points d'injection pour contribuer à prévenir les changements au tissu adipeux sous-cutané, comme l'épaississement de la peau, l'amincissement de la peau ou les bosses sous la peau. L'insuline pourrait ne pas être très efficace si vous l'injectez dans une région où la peau présente des bosses, des dépressions, ou est épaissie (voir la section « *Comment prendre Levemir®* »). Informez votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements cutanés au point d'injection. Avisez votre professionnel de la santé si vous faites actuellement des injections dans ces régions touchées avant de commencer à faire des injections dans une région différente. Un changement soudain de point d'injection peut entraîner une hypoglycémie. Votre professionnel de la santé pourrait vous dire de surveiller plus étroitement votre glycémie et d'ajuster votre dose d'insuline ou de vos autres médicaments antidiabétiques.

Vous pourriez être victime d'une réaction allergique très rare et très grave à Levemir® ou à l'un de ses ingrédients (appelée réaction allergique généralisée). Consultez également la mise en garde dans la section « *Ne prenez pas Levemir® si* ».

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Levemir® :

Certains médicaments ont un effet sur la façon dont le glucose agit dans votre organisme et peuvent influencer vos besoins en insuline. Vous trouverez ci-dessous la liste des médicaments les plus susceptibles d'avoir un effet sur votre insulinothérapie. Avisez votre médecin, votre infirmière éducatrice en diabète ou votre pharmacien des médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment, y compris les médicaments en vente libre. En particulier, vous

devez avertir votre médecin si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous qui ont un effet sur votre glycémie.

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait chuter (hypoglycémie) :
- Autres médicaments pour le traitement du diabète
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (utilisés pour le traitement de la dépression)
- Bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (utilisés pour traiter certains problèmes cardiaques ou l'hypertension)
- Salicylés (utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre)
- Stéroïdes anabolisants (comme la testostérone)
- Sulfamides (utilisés pour traiter les infections)

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait augmenter (hyperglycémie) :
- Contraceptifs oraux (la pilule)
- Diurétiques thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension ou la rétention d'eau excessive)
- Glucocorticoïdes (notamment la cortisone utilisée pour réduire l'inflammation)
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les troubles de la thyroïde)
- Substances sympathomimétiques (notamment l'épinéphrine [adrénaline] ou le salbutamol et la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme)
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance squelettique et somatique, et exerçant une grande influence sur les processus métaboliques du corps)
- Danazol (médicament agissant sur l'ovulation)

L'octréotide et le lanréotide (utilisés pour le traitement de l'acromégalie, un trouble hormonal rare qui se manifeste généralement chez les adultes d'âge moyen et qui est causé par la production excessive de l'hormone de croissance par l'hypophyse) peuvent faire augmenter ou diminuer votre glycémie.

Les bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension) peuvent affaiblir ou supprimer les symptômes avant-coureurs qui vous aident à reconnaître une hypoglycémie.

Comment prendre Levemir® :
Levemir® est conçu pour être injecté sous la peau (par voie sous-cutanée). N'injectez jamais l'insuline directement dans une veine ou un muscle. D'une injection à l'autre, changez de point d'injection dans la région du corps que vous utilisez pour les injections pour réduire le risque de formation de bosses ou de dépressions (consultez la section « *Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Levemir®?* »). Les endroits du corps les plus appropriés pour les injections sont l'avant des cuisses, la partie avant de la taille (abdomen) ou le haut des bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez au niveau de la taille.
Vous devez mesurer régulièrement votre glycémie.

Discutez de vos besoins en insuline avec votre médecin et votre infirmière éducatrice en diabète. Ne changez pas d'insuline à moins que votre médecin ne vous le demande. Suivez attentivement leurs conseils. Le présent feuillet ne présente que des directives d'ordre général. Si votre médecin a changé le type ou la marque d'insuline que vous preniez, il devra peut-être ajuster votre dose.

Avant d'utiliser Levemir® :

- Vérifiez l'étiquette pour vous assurer qu'il s'agit du bon type d'insuline.
- Vérifiez toujours la cartouche Penfill®, notamment le bouchon en caoutchouc (piston). N'utilisez pas la cartouche si vous constatez qu'elle est endommagée ou s'il y a un espace entre le bouchon en caoutchouc et l'étiquette blanche du code à barres. Rapportez-la à votre fournisseur ou communiquez avec Novo Nordisk, au 1 800 465 4334, pour obtenir de l'aide. Consultez le manuel du dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk pour obtenir de plus amples renseignements.
- Utilisez toujours une aiguille neuve pour chaque injection afin d'éviter toute contamination (Penfill®/FlexTouch®).
- Ne prêtez la cartouche Levemir® Penfill® de votre dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk ou votre stylo Levemir® FlexTouch® à personne, même si une nouvelle aiguille est utilisée. Les aiguilles ne doivent pas être réutilisées ni partagées avec une autre personne (y compris un membre de votre famille). Vous éviterez ainsi la transmission d'infections.

Méthode d'injection de cette insuline

- Injectez l'insuline sous la peau. Utilisez la technique d'injection recommandée par votre médecin ou votre infirmière éducatrice en diabète, et décrite dans le manuel de votre dispositif d'injection d'insuline Novo Nordisk.
- Laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes. Maintenez le bouton-poussoir complètement enfoncé jusqu'au retrait de l'aiguille afin de vous assurer que l'injection est effectuée correctement et de limiter les risques d'écoulement de sang dans l'aiguille ou le réservoir d'insuline.
- Après chaque injection, assurez-vous d'enlever l'aiguille. Sinon, un changement de température pourrait causer une fuite d'insuline.

Vous pouvez effectuer l'injection à tout moment de la journée, mais ce moment doit toujours être le même jour après jour.

Surdosage :
causes d'une hypoglycémie
Vous êtes victime d'hypoglycémie lorsque votre glycémie devient trop faible. Cela peut se produire :

- si vous prenez trop d'insuline.
- si vous ne mangez pas suffisamment ou si vous sautez un repas.
- si vous faites plus d'exercice que d'habitude.

Les signes avant-coureurs d'une hypoglycémie peuvent survenir soudainement et se présenter ainsi : sueurs froides, peau pâle et froide au toucher, maux de tête, rythme cardiaque accéléré, nausées, faim excessive, troubles temporaires de la vision, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblements, sentiment d'angoisse, confusion et difficulté à se concentrer.

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, ingérez quelques comprimés de glucose ou une collation riche en sucre (bonbons, biscuits, jus de fruit), puis reposez-vous.

Ne prenez aucune insuline si les symptômes précurseurs d'une hypoglycémie se manifestent.

Par précaution, ayez toujours avec vous des comprimés de glucose, des bonbons, des biscuits ou du jus de fruits.

Informez votre famille, vos amis et vos collègues immédiats de ce qu'ils doivent faire si vous perdez connaissance, c'est-à-dire vous tourner sur le côté et demander immédiatement une assistance médicale. Ils ne doivent pas vous donner à manger ni à boire; vous risqueriez de vous étouffer.

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne, à qui on a expliqué la façon de procéder, vous administre une injection de glucagon. Si vous recevez une injection de glucagon, vous devez prendre du glucose ou une collation riche en sucre dès que vous reprenez connaissance. Si vous ne réagissez pas à l'administration de glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital. Communiquez avec votre médecin ou le service d'urgence d'un hôpital après une injection de glucagon. Vous devez déterminer la cause de cette hypoglycémie afin d'éviter que cela se reproduise.

- Si une hypoglycémie grave n'est pas traitée, elle peut provoquer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort.
- Si une hypoglycémie vous fait perdre connaissance, ou si vous en êtes souvent victime, parlez-en à votre médecin. Vous pourriez devoir modifier vos doses d'insuline et les heures auxquelles vous les prenez, la quantité de nourriture que vous ingérez ou la quantité d'exercices que vous faites.

Utilisation de glucagon
Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne, à qui on a expliqué la façon de procéder, vous administre une injection de glucagon. Si vous recevez une injection de glucagon, vous devez prendre du glucose ou une collation riche en sucre dès que vous reprenez connaissance. Si vous ne réagissez pas à l'administration de glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital. Communiquez avec votre médecin ou le service d'urgence d'un hôpital après une injection de glucagon. Vous devez déterminer la cause de cette hypoglycémie afin d'éviter que cela se reproduise.

Causes d'une hyperglycémie
Vous êtes en état d'hyperglycémie lorsque votre glycémie devient trop élevée. Cela peut se produire :
- si vous oubliez de prendre votre insuline.
- si, à maintes reprises, vous prenez des doses insuffisantes d'insuline.
- si vous mangez plus que d'habitude.
- si vous faites moins d'exercice que d'habitude.

Les symptômes avant-coureurs apparaissent de façon graduelle. Voici quelques-uns de ces symptômes : augmentation de la fréquence des mictions, sensation de soif, perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, peau rouge et sèche, bouche sèche et haleine fruitée (odeur d'acétone).

Ils peuvent indiquer la présence d'une affection très grave appelée acidocétose diabétique. Si celle-ci n'est pas traitée, elle pourrait provoquer un coma diabétique et la mort.

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

Si vous croyez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de Levemir®, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou un centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Levemir®?

Pendant que vous prenez Levemir®, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans cette liste. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessous, prévenez votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, Levemir® peut causer des effets secondaires chez un certain nombre de personnes. La prise d'une trop grande quantité de Levemir® peut donner lieu à une glycémie trop basse (hypoglycémie). L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insuline, y compris de Levemir®. Lisez les conseils dans la section « *Comment prendre Levemir®* ». Consultez également la section « *Surdose* ».

Effets secondaires signalés fréquemment (1 à 10 utilisateurs sur 100)
Des réactions au point d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymoses, enflure et démangeaisons) peuvent survenir. Ces réactions disparaissent habituellement quelques semaines après le début de l'insulinothérapie. Si elles ne disparaissent pas, consultez votre médecin. Si elles deviennent graves ou ne cessent pas, il est possible que vous deviez utiliser une autre insuline que Levemir®.

Effets secondaires signalés peu fréquemment (1 à 10 utilisateurs sur 1 000)

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

Consultez un professionnel de la santé immédiatement :
- si les signes d'allergie ci-dessus apparaissent ou
- si vous vous sentez mal de façon soudaine et éprouvez les symptômes suivants : sueurs, malaise (vomissements), difficulté à respirer, rythme cardiaque accéléré, étourdissements.

Vous pourriez être victime d'une réaction allergique très rare et très grave à Levemir® ou à l'un de ses ingrédients (appelée réaction allergique généralisée). Consultez également la mise en garde dans la section « *Ne prenez pas Levemir® si* ».

Troubles de la vue
Au début de votre insulinothérapie, il est possible que vous éprouviez des troubles de la vue, mais ils sont habituellement passagers.

Changements au point d'injection (lipodystrophie)
Le tissu adipeux sous-cutané au point d'injection peut s'amincir (lipoatrophie) ou s'épaissir (lipohypertrophie). Changer d'endroit à chaque injection pourrait aider à réduire le risque d'apparition de ce type de problèmes cutanés. Si vous remarquez que votre peau s'amincit ou s'épaissit au point d'injection, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière éducatrice en diabète. Ces réactions peuvent s'aggraver ou modifier l'absorption de l'insuline injectée à cet endroit.

Enflure des articulations
Lorsque vous commencez votre insulinothérapie, une rétention d'eau peut causer de l'enflure

autour de vos chevilles et d'autres articulations. Ce problème disparaît rapidement.

Effets secondaires signalés rarement (moins de 1 utilisateur sur 10 000)

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

Inconnu

Les bosses sous la peau pourraient également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). L'insuline pourrait ne pas être très efficace si vous l'injectez dans une région où la peau présente des bosses, des dépressions, ou est épaissie. Changez de point d'injection à chaque injection pour aider à prévenir ces changements cutanés.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate.
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
COURANT (1 à 10 utilisateurs sur 100)			
Réactions au point d'injection : douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymoses, enflure et démangeaisons	√		√
PEU COURANT (1 à 10 utilisateurs sur 1 000)			
Signes d'allergie : urticaire et éruption cutanée		√	√
Problèmes de vision : temporaires	√		√
Changements au point d'injection (lipodystrophie) : perte (lipoatrophie) ou épaississement (lipohypertrophie) du tissu adipeux sous-cutané		√	
Enflure des articulations : rétention d'eau et enflure autour des chevilles et d'autres articulations	√		

RARE (moins de 1 utilisateur sur 10 000)			
Sensations désagréables : engourdissement, faiblesse ou douleur au niveau des jambes et des bras	√		√
INCONNU			
Amyloïdose cutanée : bosses sous la peau			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, prévenez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produitssante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1 866 234 2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Avant ouverture : quand il n'est pas utilisé, Levemir® doit être conservé au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C, dans un endroit éloigné du congélateur ou de l'élément réfrigérant. Ne le congelez pas.

En cours d'utilisation ou lorsque le produit est emporté à titre de rechange :

Levemir® FlexTouch® : Vous pouvez transporter Levemir® FlexTouch® avec vous et le conserver à une température inférieure à 30 °C ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Si le produit est réfrigéré, gardez-le loin de l'élément réfrigérant. Ne le congelez pas. Utilisez-le en l'espace de 42 jours.

Penfill® : quand Levemir® Penfill® est utilisé ou emporté à titre de rechange, il ne doit pas être conservé au réfrigérateur. Vous pouvez transporter Levemir® Penfill® avec vous et le conserver à la température ambiante (à moins de 30 °C). Ne le congelez pas. Utilisez-le en l'espace de 42 jours.

Penfill® : conservez toujours votre cartouche Penfill® dans son emballage lorsque vous ne l'utilisez pas, afin de la protéger de la lumière.

FlexTouch® : laissez toujours le capuchon sur votre stylo FlexTouch® lorsque celui-ci n'est pas utilisé, afin de protéger l'insuline de la lumière.

Levemir® ne doit pas être exposé à une chaleur excessive ni à la lumière du soleil.

N'utilisez pas Levemir® après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage.

Ne jetez pas Levemir® dans les eaux usées ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien quelle est la façon adéquate d'éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Ce à quoi ressemble Levemir® et contenu de l'emballage
Levemir® Penfill® se présente sous la forme d'une solution aqueuse, limpide et incolore, fournie dans des cartouches de 3 mL et conditionnée en emballages de 5 cartouches.
Levemir® FlexTouch® se présente sous la forme d'une solution aqueuse, limpide et incolore, fournie dans des stylos préremplis de 3 mL et conditionnée en emballages de 1 ou 5 stylos.

Un millilitre (mL) contient 100 U (unités) d'insuline détémir.
Une cartouche Penfill® contient 3 mL d'insuline, soit 300 U.
Un stylo prérempli contient 3 mL d'insuline, soit 300 U.

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

Pour en savoir davantage au sujet de Levemir®, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur les médicaments pour le patient. Ce document est disponible sur le Site Web de Santé Canada : (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html); le site Web du fabricant (caf.novonordisk.ca/), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 465 4334.)

Le présent dépliant a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : 12 août 2021

© 2021
Novo Nordisk A/S

Fabriqué par :
Pour obtenir de plus amples renseignements, communiquez avec :
Novo Nordisk Canada Inc.
Mississauga (Ontario), Canada
L5N 6M1
1 800 465-4334
www.novonordisk.ca

Novo Nordisk®, Levemir®, Penfill®, FlexTouch®, NovoFine®, NovoTwist®, NovoPen® 4, NovoPen Echo®, Victoza® et Système intégré® sont des marques déposées de Novo Nordisk A/S et utilisées par Novo Nordisk Canada Inc. sous licence.

Directives d'utilisation de Levemir® à 100 unités/mL, solution injectable dans un stylo prérempli (FlexTouch®)

Veuillez lire attentivement les instructions ci-dessous avant d'utiliser le stylo prérempli Levemir® FlexTouch®. Si vous ne suivez pas bien les directives, vous risquez d'injecter une quantité d'insuline trop élevée ou trop faible, ce qui peut entraîner une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

N'utilisez pas le stylo avant que votre médecin ou votre infirmière vous ait montré comment.
Commencez par vérifier le stylo pour vous assurer qu'il contient **Levemir® dosé à 100 unités/mL**, puis regardez les illustrations à droite pour vous familiariser avec les différents éléments du stylo et de l'aiguille.

Si vous êtes aveugle ou si vous avez un problème de la vue qui vous empêche de lire la dose affichée sur le stylo, ne l'utilisez pas sans aide. Demandez l'aide d'une personne qui a une bonne vue et qui sait comment utiliser le stylo prérempli FlexTouch.

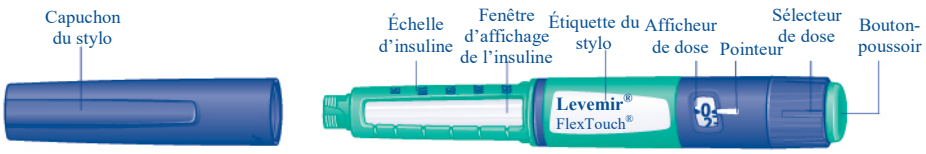
Levemir® FlexTouch® est un stylo injecteur prérempli.

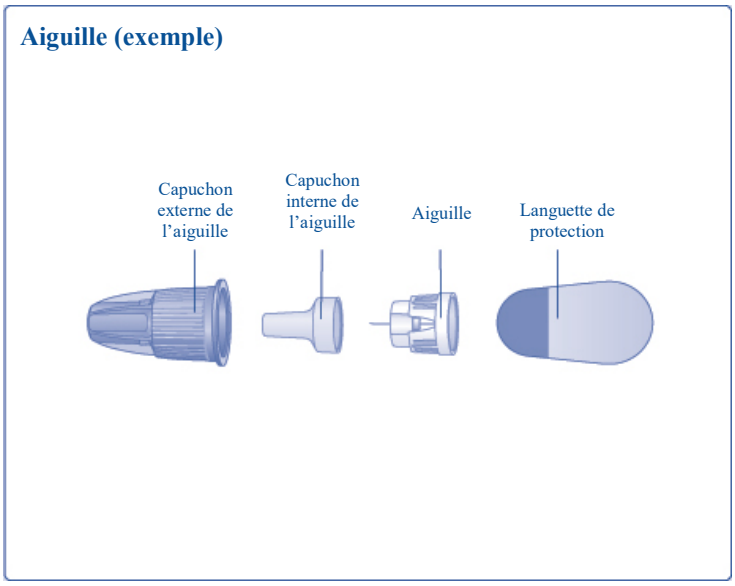
Le stylo Levemir® FlexTouch® contient 300 unités d'insuline et permet d'administrer des doses entre 1 et 80 unités, par paliers de 1 unité.

Levemir® FlexTouch® est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables à usage unique NovoFine®, NovoFine® Plus ou NovoTwist® d'une longueur maximale de 8 mm.

Ne prêtez votre stylo Levemir® FlexTouch® à personne, même si une nouvelle aiguille est utilisée. Vous éviterez ainsi la transmission d'infections.

Levemir FlexTouch

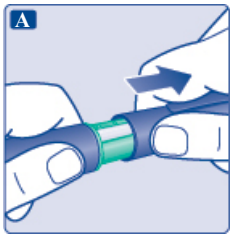




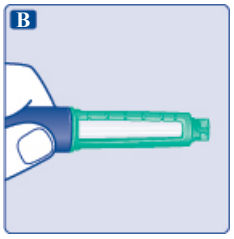
Préparation du stylo Levemir® FlexTouch®

Vérifiez le nom et l'étiquette de couleur pour vous assurer que votre stylo Levemir® FlexTouch® contient le type d'insuline dont vous avez besoin. Cette mesure de précaution est particulièrement importante si vous vous injectez plus d'un type d'insuline. Si vous prenez le mauvais type d'insuline, vous pourriez présenter une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

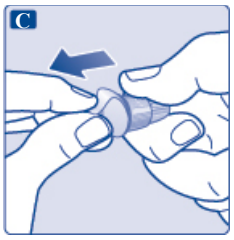
A Retirez le capuchon du stylo.



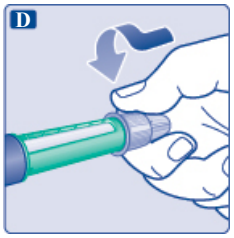
B Assurez-vous que l'insuline contenue dans votre stylo est limpide et incolore.
Regardez-la par la fenêtre du stylo. Si l'insuline est trouble, n'utilisez pas le stylo.



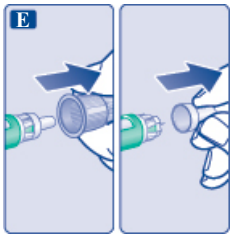
C Enlevez la languette de protection d'une nouvelle aiguille jetable.



D Vissez l’aiguille solidement sur le stylo en la tenant bien droite.



E Retirez le capuchon externe de l’aiguille et conservez-le.
Vous en aurez besoin après l’injection pour enlever l’aiguille du stylo correctement.
Retirez le capuchon interne de l’aiguille et jetez-le.
Si vous essayez de le remettre en place, vous risquez de vous piquer avec l’aiguille.
Il est normal qu’une goutte d’insuline apparaisse parfois au bout de l’aiguille.



- ⚠ **Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection.** Cette mesure de précaution réduit le risque de contamination, d’infection, de fuite d’insuline, d’obstruction de l’aiguille et de dose inexacte. Les aiguilles ne doivent pas être réutilisées ni partagées avec une autre personne (y compris un membre de votre famille).
- ⚠ Évitez de courber ou d’endommager l’aiguille.

Vérification de l’écoulement de l’insuline

Avant de sélectionner et d’injecter la dose, vérifiez toujours l’écoulement de l’insuline pour vous assurer que vous recevrez la dose complète.

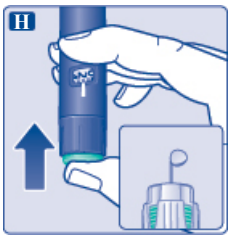
F Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner 2 unités.

G Tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.
Tapotez la partie supérieure du stylo quelques fois pour faire remonter les bulles d'air.

H Appuyez sur le bouton-poussoir avec votre pouce jusqu'à ce que l'afficheur de dose revienne à « 0 ». Autrement dit, le « 0 » doit être vis-à-vis du pointeur. Une goutte d'insuline apparaîtra au bout de l'aiguille.

Si aucune goutte d'insuline n'apparaît, répétez les étapes **F** à **H** un maximum de 6 fois. Si vous ne voyez toujours pas apparaître une goutte d'insuline après ces nouveaux essais, changez l'aiguille et répétez les étapes **F** à **H** une fois de plus.

Si vous n'observez toujours pas une goutte d'insuline au bout de l'aiguille, n'utilisez pas le stylo.



⚠ **Il faut toujours voir apparaître une goutte** au bout de l'aiguille avant d'effectuer l'injection. C'est pour vous assurer que la solution peut s'écouler de l'aiguille. Si aucune goutte n'apparaît, **aucune** insuline **ne** sera injectée, même si l'afficheur change. En effet, l'aiguille pourrait être obstruée ou endommagée.

⚠ **Vérifiez toujours l'écoulement avant d'effectuer l'injection.** Si vous ne vérifiez pas l'écoulement, vous risquez d'injecter une trop petite quantité d'insuline ou aucune insuline du tout. Une telle situation peut entraîner une hyperglycémie.

Sélection de votre dose
Utilisez le sélecteur de dose du stylo Levemir® FlexTouch® pour sélectionner la dose. Vous pouvez sélectionner un maximum de 80 unités par dose.

I Tournez le sélecteur de dose dans un sens ou dans l'autre pour choisir le nombre d'unités qu'il vous faut. Arrêtez quand le nombre voulu se trouve vis-à-vis du pointeur.

Le déclic du sélecteur de dose est différent selon la direction dans laquelle on le tourne ou si on dépasse le nombre d'unités restant dans le stylo.

S'il reste moins de 80 unités dans le stylo, l'afficheur s'arrêtera au nombre d'unités restant.

⚠ Utilisez toujours l'afficheur et le pointeur pour voir combien d'unités vous avez sélectionnées avant d'injecter l'insuline.

Ne comptez pas les clics du stylo. Si vous sélectionnez et injectez la mauvaise dose, vous pourriez présenter une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

N'utilisez pas l'échelle d'insuline, car elle n'indique que le nombre d'unités approximatives restantes dans le stylo.

ⓘ **Combien reste-t-il d'insuline?**

L'**échelle d'insuline** montre **à peu près** combien il reste d'insuline dans le stylo.

Pour connaître la quantité approximative d'insuline qu'il vous reste, utilisez l'afficheur.

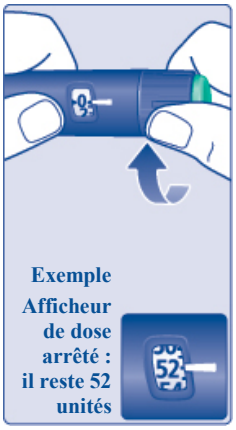
⚠ **Si vous divisez votre dose, faites bien attention de calculer correctement.**

Si vous avez des doutes, utilisez un stylo neuf pour injecter toute la dose. Si vous ne divisez pas la dose correctement, vous injecterez une quantité d'insuline trop élevée ou trop faible, ce qui peut entraîner une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que l'**afficheur s'arrête**. S'il montre 80, il reste **au moins 80 unités** dans le stylo.
.
S'il montre un **nombre inférieur à 80**, le nombre affiché correspond à la quantité d'unités restantes dans le stylo.

Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que l'afficheur indique « 0 ».

Si vous avez besoin d'injecter une dose d'insuline supérieure à la quantité d'unités restantes dans le stylo, vous pouvez répartir votre dose entre deux stylos.



Injection de la dose
Utilisez la technique d'injection appropriée pour vous assurer de recevoir la dose complète.

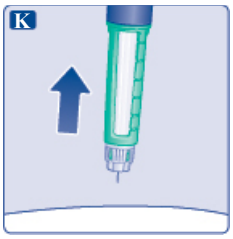
J Enfoncez l'aiguille dans votre peau en utilisant la technique enseignée par votre médecin ou l'infirmière éducatrice en diabète. Veillez à ce que l'afficheur soit visible. Ne touchez pas à l'afficheur avec vos doigts, car un tel contact pourrait interrompre l'injection.

Appuyez sur le bouton-poussoir jusqu'à ce que l'afficheur indique zéro. Le « 0 » doit être vis-à-vis du pointeur. Vous entendrez ou percevrez peut-être un clic.

ⓘ Une fois que l'afficheur indique « 0 », laissez l'aiguille sous la peau pendant **au moins 6 secondes** afin de vous assurer que la totalité de la dose a été injectée.

K Retirez l'aiguille de la peau.

Il se peut qu'une goutte d'insuline soit visible au bout de l'aiguille. Ce phénomène est normal et n'a aucun effet sur la dose que vous venez d'administrer.

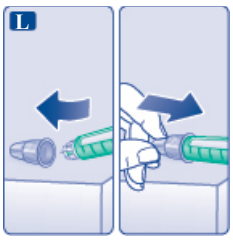


ⓘ **Il faut toujours jeter l'aiguille après chaque injection.** Cette mesure de précaution réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction de l'aiguille et de dose inexacte. Si une aiguille est obstruée, **aucune** insuline ne sera injectée.

L Couvrez l'aiguille au moyen du capuchon externe que vous aurez placé sur une surface plane, et faites-le sans toucher l'aiguille ni le capuchon.

Une fois l'aiguille couverte, poussez doucement le capuchon externe sur le stylo, puis dévissez l'aiguille. Jetez l'aiguille de façon sécuritaire, puis remettez le capuchon du stylo en place.

Quand le stylo est vide, jetez-le après avoir enlevé l'aiguille, conformément aux directives du médecin, de l'infirmière éducatrice en diabète ou des autorités locales.



⚠ **Regardez toujours l'afficheur de dose pour savoir combien d'unités vous injectez.** L'afficheur indique le nombre d'unités exact.

Ne comptez pas les clics du stylo.

Après l'injection, appuyez sur le bouton-poussoir jusqu'à ce que l'afficheur de dose retourne à « 0 ». Si l'afficheur ne retourne pas à « 0 », la dose n'a pas été injectée en entier, ce qui peut entraîner une hyperglycémie.

⚠ N'essayez jamais de remettre le capuchon interne de l'aiguille, car vous risqueriez de vous piquer.

⚠ **Retirez toujours l'aiguille après chaque injection**, puis rangez le stylo sans qu'une aiguille y soit fixée. Cette mesure de précaution réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction de l'aiguille et de dose inexacte.

Entretien du stylo

Utilisez votre stylo avec précaution. Les manipulations brutales ou une mauvaise utilisation pourraient mener à des doses inexactes, ce qui peut entraîner une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

- **Ne laissez pas le stylo dans une voiture** ou un autre endroit où il pourrait faire trop chaud ou trop froid.
- N'exposez pas le stylo à la poussière et à la saleté, ni à aucun liquide.
- **Évitez de laver, de submerger ou de lubrifier le stylo.** Si nécessaire, nettoyez-le à l'aide d'un linge humecté d'un détergent doux.
- **Évitez d'échapper le stylo** ou de le frapper sur une surface dure.
  Si vous l'avez échappé ou soupçonnez un problème, fixez une aiguille neuve et vérifiez l'écoulement de l'insuline avant d'effectuer l'injection.
- **N'essayez pas de remplir le stylo à nouveau.** Une fois vide, il doit être mis au rebut.
- N'essayez pas de réparer le stylo ou de le démonter.

⚠ **Renseignements importants**

- **Transportez toujours avec vous un stylo de rechange et de nouvelles aiguilles**, au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo actuel.
- Gardez toujours votre stylo et les aiguilles **hors de la vue et de la portée des autres, surtout des enfants**.
- **Ne prêtez jamais** votre stylo ou vos aiguilles à une autre personne. Un tel partage pourrait entraîner des infections croisées.
- **Ne prêtez jamais** votre stylo à une autre personne. Votre médicament pourrait nuire à sa santé.
- Les aidants doivent **manipuler les aiguilles usagées avec beaucoup de soin**, afin de réduire le risque de blessures et d'infections croisées.