

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levemir Penfill 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone.  
Levemir FlexPen 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen.  
Levemir InnoLet 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen.  
Levemir FlexTouch 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Levemir Penfill

1 ml der Lösung enthält 100 Einheiten Insulin detemir\* (entsprechend 14,2 mg). 1 Patrone enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten.

### Levemir FlexPen/Levemir InnoLet/Levemir FlexTouch

1 ml der Lösung enthält 100 Einheiten Insulin detemir\* (entsprechend 14,2 mg). 1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten.

\*Insulin detemir wird durch rekombinante DNS-Technologie gentechnisch in *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist klar, farblos und wässrig.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Levemir wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Der Wirkstoffgehalt von Insulinanaloga, einschließlich Insulin detemir, wird in Einheiten ausgedrückt, wohingegen der Wirkstoffgehalt von Humaninsulin in Internationalen Einheiten ausgedrückt wird. 1 Einheit Insulin detemir entspricht 1 Internationalen Einheit Humaninsulin.

Levemir kann allein als Basalinsulin oder in Kombination mit einem Bolusinsulin angewendet werden. Es kann ebenso in Kombination mit oralen Antidiabetika und/oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten angewendet werden.

Wenn Levemir in Kombination mit oralen Antidiabetika, oder wenn es zusätzlich zu einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten gegeben wird, wird empfohlen, Levemir einmal täglich zunächst in einer Dosierung von 0,1–0,2 Einheiten/kg oder von 10 Einheiten **bei erwachsenen Patienten** zu geben. Die Dosis von Levemir muss entsprechend dem Bedarf des Patienten individuell angepasst werden.

Wenn ein GLP-1-Rezeptor-Agonist zusätzlich zu Levemir gegeben wird, wird empfohlen, die Dosis von Levemir um 20% zu reduzieren, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren. Anschließend

sollte die Dosis individuell angepasst werden.

Für die individuelle Dosisanpassung werden die folgenden beiden Empfehlungen zur Titrierung **bei Erwachsenen** gegeben:

#### **Titrierungsempfehlung für Erwachsene mit Typ 2 Diabetes:**

Durchschnittliche selbst gemessene Plasmaglukose vor dem Frühstück	Anpassung der Levemir Dosis
>10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+8 Einheiten
9,1–10,0 mmol/l (163–180 mg/dl)	+6 Einheiten
8,1–9,0 mmol/l (145–162 mg/dl)	+4 Einheiten
7,1–8,0 mmol/l (127–144 mg/dl)	+2 Einheiten
6,1–7,0 mmol/l (109–126 mg/dl)	+2 Einheiten
4,1–6,0 mmol/l (73–108 mg/dl)	Keine Änderung der Dosierung (Ziel)
Bei einem selbst gemessenen Plasmaglukose-Wert	
3,1–4,0 mmol/l (56–72 mg/dl)	-2 Einheiten
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	-4 Einheiten

#### **Empfehlung für die einfache Selbsttitrierung für Erwachsene mit Typ 2 Diabetes:**

Durchschnittliche selbst gemessene Plasmaglukose vor dem Frühstück	Anpassung der Levemir Dosis
>6,1 mmol/l (>110 mg/dl)	+3 Einheiten
4,4–6,1 mmol/l (80–110 mg/dl)	Keine Änderung der Dosierung (Ziel)
<4,4 mmol/l (<80 mg/dl)	-3 Einheiten

Wird Levemir als Bestandteil einer Basal-Bolus-Therapie angewendet, so muss Levemir, abhängig vom Bedarf des Patienten, ein- oder zweimal täglich gegeben werden. Die Dosis von Levemir muss individuell angepasst werden.

Eine Anpassung der Dosis kann bei verstärkter körperlicher Aktivität, Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder während Begleiterkrankungen notwendig sein.

Wenn die Dosis angepasst wird, um die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, auf die Anzeichen von Hypoglykämien zu achten.

#### **Spezielle Populationen**

##### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Levemir kann bei älteren Patienten angewendet werden. Bei älteren Patienten muss die Überwachung des Blutzuckers intensiviert und die Dosis von Levemir individuell angepasst werden.

##### *Nieren- und Leberfunktionsstörungen*

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen können den Insulinbedarf des Patienten verringern. Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen muss die Überwachung des Blutzuckers intensiviert und die Dosis von Levemir individuell angepasst werden.

##### *Kinder und Jugendliche*

Levemir kann bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Wenn von einem Basalinsulin auf Levemir umgestellt wird, muss eine Dosisreduktion von Basal- und Bolusinsulin individuell in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Kindern und Jugendlichen muss die Überwachung des Blutzuckers intensiviert und die Dosis von Levemir individuell angepasst werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Levemir bei Kindern im Alter von unter 1 Jahr ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### **Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln**

Bei der Umstellung von anderen intermediär oder lang wirkenden Insulinarzneimitteln kann eine Anpassung von Dosis und Zeitpunkt der Gabe erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers während der Umstellung und in den ersten Wochen danach wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine begleitende antidiabetische Behandlung muss eventuell angepasst werden (Dosis und/oder Zeitpunkt der Gabe oraler Antidiabetika oder gleichzeitig angewendeter kurz/schnell wirkender Insulinarzneimittel).

### **Art der Anwendung**

Levemir ist ein lang wirkendes Insulinanalogon zur Anwendung als Basalinsulin. Levemir ist nur zur subkutanen Anwendung geeignet. Levemir darf nicht intravenös angewendet werden, da dies zu schweren Hypoglykämien führen kann. Eine intramuskuläre Anwendung sollte ebenfalls vermieden werden. Levemir darf nicht in Insulininfusionspumpen verwendet werden.

Levemir wird subkutan mittels Injektion in die Bauchdecke, den Oberschenkel, den Oberarm, den Schulterbereich oder den Gesäßbereich verabreicht. Innerhalb desselben Bereichs sind die Injektionsstellen stets regelmäßig zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4. und 4.8). Die Wirkdauer variiert in Abhängigkeit von Dosis, Injektionsstelle, Durchblutung, Temperatur und dem Ausmaß der körperlichen Betätigung. Die Injektion kann zu jeder Tageszeit erfolgen, sollte aber an jedem Tag zur gleichen Zeit gegeben werden. Bei Patienten, die zur Optimierung der Blutzuckereinstellung täglich eine zweimalige Dosis benötigen, kann die zweite Dosis abends oder vor dem Zubettgehen angewendet werden.

Für detaillierte Anwendungshinweise, siehe Packungsbeilage.

#### Levemir Penfill

##### *Verabreichung mit einem Insulininjektionssystem*

Levemir Penfill ist für die Anwendung mit Injektionssystemen von Novo Nordisk und NovoFine oder NovoTwist Nadeln vorgesehen. Levemir Penfill ist nur für subkutane Injektionen aus einem wiederverwendbaren Pen geeignet. Falls die Anwendung einer Spritze notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden.

#### Levemir FlexPen

##### *Verabreichung mit FlexPen*

Levemir FlexPen ist ein Fertigpen (farbkodiert), der für die Anwendung mit NovoFine oder NovoTwist Einweg-Nadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen ist. FlexPen gibt zwischen 1 und 60 Einheiten in Schritten von 1 Einheit ab. Levemir FlexPen ist nur für subkutane Injektionen geeignet. Falls die Anwendung einer Spritze notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden.

#### Levemir InnoLet

##### *Verabreichung mit InnoLet*

Levemir InnoLet ist ein Fertigpen, der für die Anwendung mit NovoFine oder NovoTwist Einweg-Nadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen ist. InnoLet gibt zwischen 1 und 50 Einheiten in Schritten von 1 Einheit ab. Levemir InnoLet ist nur für subkutane Injektionen geeignet. Falls die

Anwendung einer Spritze notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden.

### Levemir FlexTouch

#### *Verabreichung mit FlexTouch*

Levemir FlexTouch ist ein Fertigpen (farbkodiert), der für die Anwendung mit NovoFine oder NovoTwist Einweg-Nadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen ist. FlexTouch gibt zwischen 1 und 80 Einheiten in Schritten von 1 Einheit ab. Levemir FlexTouch ist nur für subkutane Injektionen geeignet. Falls die Anwendung einer Spritze notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bevor der Patient in andere Zeitzone reist, muss er sich mit seinem Arzt beraten, da dies bedeuten kann, dass er das Insulin und die Mahlzeiten zu anderen Uhrzeiten anwenden bzw. einnehmen muss.

#### **Hyperglykämie**

Eine unzureichende Dosierung oder das Unterbrechen der Therapie kann, insbesondere bei Typ 1 Diabetes, zu Hyperglykämie und diabetischer Ketoazidose führen. Die ersten Symptome einer Hyperglykämie treten in der Regel allmählich über Stunden bzw. Tage auf. Dazu gehören Durstgefühl, verstärkter Harndrang, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, gerötete trockene Haut, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit sowie nach Aceton riechender Atem. Bei Typ 1 Diabetes können unbehandelte Hyperglykämien zu diabetischer Ketoazidose führen, die lebensbedrohlich sein kann.

#### **Hypoglykämie**

Das Auslassen einer Mahlzeit oder ungeplante, anstrengende körperliche Aktivität können zu einer Hypoglykämie führen.

Bei Kindern sollte darauf geachtet werden, dass die Insulindosis (insbesondere bei einem Basal-Bolus-Behandlungsschema) an die Mahlzeiten und körperlichen Aktivitäten angepasst wird, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren.

Eine Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis im Verhältnis zum Insulinbedarf zu hoch ist. Im Fall einer Hypoglykämie oder falls das Auftreten einer Hypoglykämie befürchtet wird, darf Levemir nicht injiziert werden. Nach der Stabilisierung des Blutzuckers des Patienten sollte eine Anpassung der Dosis in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich beispielsweise durch eine intensivierte Insulintherapie deutlich verbessert hat, können die Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert wahrnehmen und sollten dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes verschwinden möglicherweise die üblichen Warnsymptome.

Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen und fiebrige Zustände, erhöhen in der Regel den Insulinbedarf des Patienten. Begleiterkrankungen der Nieren, Leber oder mit Einfluss auf Nebennieren, Hirnanhang- oder Schilddrüse können eine Anpassung der Insulindosis erforderlich machen.

Wenn Patienten auf einen anderen Insulintyp umgestellt werden, können die frühen Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert oder weniger ausgeprägt wahrgenommen werden als bei ihrem vorhergehenden Insulin.

#### **Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln**

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp oder eine andere Insulinmarke muss unter strenger medizinischer Überwachung erfolgen. Veränderungen der Stärke, Insulinmarke (Hersteller), des Insulintyps, des Ursprungs (tierisches Insulin, humanes Insulin oder Insulin-Analogen) und/oder des Herstellungsverfahrens (rekombinante DNS gegenüber Insulin tierischen Ursprungs) können eine Veränderung der Dosis erforderlich machen. Es kann sein, dass von einem anderen Insulintyp auf Levemir umgestellte Patienten eine gegenüber ihrem üblichen Insulin veränderte Dosis benötigen. Wenn eine Anpassung notwendig ist, kann diese bei der ersten Dosis oder innerhalb der ersten Wochen oder Monate erforderlich sein.

### **Reaktionen an der Injektionsstelle**

Wie bei jeder Insulintherapie können Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten, wie z. B. Schmerzen, Rötungen, Nesselsucht, Entzündungen, Blutergüsse, Schwellungen und Juckreiz. Das kontinuierliche Wechseln der Injektionsstelle innerhalb eines bestimmten Bereiches kann dabei helfen, diese Reaktionen zu reduzieren oder zu vermeiden. Die Reaktionen klingen gewöhnlich nach einigen Tagen oder Wochen ab. In seltenen Fällen können Reaktionen an der Injektionsstelle das Absetzen von Levemir erforderlich machen.

### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Patienten müssen angewiesen werden, die Injektionsstelle regelmäßig zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren. Es besteht das potenzielle Risiko einer verzögerten Insulinresorption und einer schlechteren Blutzuckerkontrolle nach Insulininjektionen an Stellen mit diesen Reaktionen. Bei einem plötzlichen Wechsel der Injektionsstelle zu einem nicht betroffenen Bereich wurde darüber berichtet, dass dies zu Hypoglykämie führte. Nach einem Wechsel der Injektionsstelle von einem betroffenen zu einem nicht betroffenen Bereich wird eine Überwachung des Blutzuckers empfohlen und eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann in Erwägung gezogen werden.

### **Hypalbuminämie**

Es gibt nur begrenzte Daten zu Patienten mit schwerer Hypalbuminämie. Deshalb wird eine sorgfältige Überwachung dieser Patienten empfohlen.

### **Kombination von Levemir mit Pioglitazon**

Es gibt Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin insbesondere Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung von Herzinsuffizienz verabreicht wurde. Dies sollte beachtet werden, falls eine Behandlung mit der Kombination von Pioglitazon und Levemir erwogen wird. Falls die Kombination angewendet wird, sollten die Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödemen beobachtet werden. Pioglitazon muss beim Auftreten jeder Verschlechterung kardialer Symptome abgesetzt werden.

### **Vermeidung von versehentlichen Verwechslungen/Medikationsfehlern**

Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Insulin-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen Levemir und anderen Insulin-Arzneimitteln zu vermeiden.

### **Rückverfolgbarkeit**

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Der Glucosestoffwechsel wird von einigen Arzneimitteln beeinflusst.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf des Patienten senken:

Orale Antidiabetika, GLP-1-Rezeptor-Agonisten, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Betarezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, Salicylate, anabole Steroide und Sulfonamide.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf des Patienten erhöhen:

Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Glucocorticoide, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Wachstumshormon und Danazol.

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

Octreotid/Lanreotid kann den Insulinbedarf sowohl senken als auch erhöhen.

Alkohol kann die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

Eine Behandlung mit Levemir kann während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden, aber jeglicher potenzielle Nutzen muss gegen das möglicherweise erhöhte Risiko eines ungünstigen Schwangerschaftsausgangs abgewogen werden.

Generell sollten Frauen mit Diabetes, die eine Schwangerschaft planen bzw. bereits schwanger sind, intensiver überwacht und die Blutzuckerkontrolle intensiviert werden. Im ersten Trimenon fällt gewöhnlich der Insulinbedarf, steigt aber anschließend im Verlauf des zweiten und dritten Trimenons wieder an. Nach der Entbindung kehrt der Insulinbedarf normalerweise schnell wieder auf das Niveau vor der Schwangerschaft zurück.

In einer offenen randomisierten kontrollierten klinischen Studie wurden schwangere Frauen mit Typ 1 Diabetes (n=310) in einem Basal-Bolus-Behandlungsschema mit Levemir (n=152) oder NPH-Insulin (n=158) als basales Insulin, jeweils in Kombination mit NovoRapid, behandelt. Primäre Zielsetzung dieser Studie war es, die Wirkung von Levemir auf die Blutzuckerregulierung bei schwangeren Frauen mit Diabetes zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Gesamtrate der Nebenwirkungen der Mutter war für die Behandlungsgruppen mit Levemir und NPH-Insulin ähnlich, es zeigte sich jedoch eine zahlenmäßig höhere Frequenz von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei der Mutter (61 (40 %) gegenüber 49 (31 %)) und beim Neugeborenen (36 (24 %) gegenüber 32 (20 %)) von Levemir verglichen mit NPH-Insulin. Die Anzahl der lebendgeborenen Kinder von Frauen, die nach der Randomisierung schwanger wurden, lag bei 50 (83 %) für Levemir und 55 (89 %) für NPH. Die Häufigkeit der angeborenen Fehlbildungen lag bei 4 (5 %) für Levemir und 11 (7 %) für NPH mit 3 (4 %) schweren Fehlbildungen für Levemir und 3 (2 %) für NPH.

Daten nach Markteinführung von zusätzlichen 250 Schwangerschaftsausgängen bei Frauen, bei denen Levemir angewendet wurde, deuten nicht auf Nebenwirkungen von Insulin detemir auf die Schwangerschaft und nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Insulin detemir hin.

Daten von Tieren ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

##### **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Insulin detemir in die Muttermilch übergeht. Es wird angenommen, dass das aufgenommene Insulin detemir keinen metabolischen Effekt auf das gestillte Neugeborene/Kind hat,



da Insulin detemir ein Peptid ist und im menschlichen Gastrointestinaltrakt in Aminosäuren abgebaut wird.

Bei stillenden Frauen ist eventuell eine Anpassung der Insulindosis und der Ernährung erforderlich.

### **Fertilität**

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Effekte in Bezug auf die Fertilität.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Eine Hypoglykämie kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit eines Patienten herabsetzen. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

Den Patienten sollte geraten werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Fahrzeugen zu treffen. Dies ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Führen eines Fahrzeugs ratsam ist.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### **Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Nebenwirkungen, die bei mit Levemir behandelten Patienten beobachtet werden, sind im Wesentlichen auf die pharmakologische Wirkung des Insulins zurückzuführen. Der Gesamtanteil der behandelten Patienten, bei denen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu rechnen ist, wird auf 12 % geschätzt.

Die während der Behandlung am häufigsten gemeldete Nebenwirkung ist Hypoglykämie, siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

Aus klinischen Studien ist bekannt, dass eine schwere Hypoglykämie, das heißt eine Hypoglykämie, bei der medizinische Hilfe durch Dritte erforderlich ist, bei ungefähr 6 % der mit Levemir behandelten Patienten auftritt.

Während der Behandlung mit Levemir kommt es häufiger zu Reaktionen an der Injektionsstelle als bei der Behandlung mit Humaninsulinprodukten. Zu diesen Reaktionen zählen Schmerzen, Rötungen, Nesselsucht, Entzündungen, Blutergüsse, Schwellungen und Juckreiz an der Injektionsstelle. Die meisten dieser Reaktionen an der Injektionsstelle sind leicht und von vorübergehender Natur und klingen normalerweise im Laufe der Behandlung nach einigen Tagen oder Wochen ab.

Zu Beginn einer Insulintherapie können Refraktionsanomalien und Ödeme auftreten; diese Symptome sind normalerweise vorübergehender Natur. Eine rasche Besserung der Blutzuckerkontrolle kann mit akuter schmerzhafter Neuropathie verbunden sein, die normalerweise reversibel ist. Eine Intensivierung der Insulintherapie mit einer abrupten Verbesserung der glykämischen Kontrolle kann mit einer Verschlechterung der diabetischen Retinopathie verbunden sein, während eine langfristige Verbesserung der glykämischen Kontrolle das Risiko des Fortschreitens einer diabetischen Retinopathie verringert.

#### **Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

Die unten dargestellten Nebenwirkungen basieren auf Daten aus klinischen Studien und sind gemäß MedDRA nach Häufigkeit und Systemorganklassen aufgeführt. Die Häufigkeiten sind nach der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich – Allergische Reaktionen, potenziell allergische Reaktionen, Urtikaria, Exanthem, Hautausschläge*
	Sehr selten – Anaphylaktische Reaktionen*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig – Hypoglykämie*
Erkrankungen des Nervensystems	Selten – Periphere Neuropathie (schmerzhafte Neuropathie)
Augenerkrankungen	Gelegentlich – Refraktionsanomalien
	Gelegentlich – Diabetische Retinopathie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich – Lipodystrophie*
	Nicht bekannt – Kutane Amyloidose*†
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig – Reaktionen an der Injektionsstelle
	Gelegentlich – Ödem

\* siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

† Arzneimittelnebenwirkung aus Meldungen nach Markteinführung.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Allergische Reaktionen, potenziell allergische Reaktionen, Urtikaria, Exanthem, Hautausschläge*  
Allergische Reaktionen, potenziell allergische Reaktionen, Urtikaria, Exanthem und Hautausschläge treten gelegentlich auf, wenn Levemir im Rahmen einer Basal-Bolus-Therapie eingesetzt wird. Wird es jedoch in Kombination mit oralen Antidiabetika eingesetzt, zeigten drei klinische Studien die Häufigkeitsrate Häufig (2,2 % allergische Reaktionen und potenziell allergische Reaktionen wurden beobachtet).

#### *Anaphylaktische Reaktionen*

Das Auftreten generalisierter Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich generalisierter Hautausschlag, Juckreiz, Schwitzen, gastrointestinale Störungen, angioneurotisches Ödem, Atembeschwerden, Herzklopfen und niedriger Blutdruck) ist sehr selten, kann aber lebensbedrohlich sein.

#### *Hypoglykämie*

Die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung ist Hypoglykämie. Sie kann auftreten, wenn die Insulindosis in Relation zum Insulinbedarf zu hoch ist. Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfällen führen und mit einer vorübergehenden oder dauerhaften Störung der Gehirnfunktion oder sogar dem Tod enden. Die Symptome einer Hypoglykämie treten in der Regel plötzlich auf. Die Symptome können sein kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Ermattung, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, Benommenheit, Heißhunger, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Herzklopfen.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertrophie, Lipoatrophie) und kutane Amyloidose können an der Injektionsstelle auftreten und die lokale Insulinresorption verzögern. Ein regelmäßiges Wechseln der Injektionsstelle innerhalb des jeweiligen Injektionsbereichs kann helfen, diese Reaktionen zu



reduzieren oder zu verhindern (siehe Abschnitt 4.4).

### **Kinder und Jugendliche**

Basierend auf den Erfahrungen nach Markteinführung und aus klinischen Studien weisen Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen nicht auf einen Unterschied zu den breiteren Erfahrungen in der Gesamtbevölkerung mit Diabetes hin.

### **Andere spezielle Populationen**

Basierend auf den Erfahrungen nach Markteinführung und aus klinischen Studien weisen Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht auf einen Unterschied zu den breiteren Erfahrungen in der Gesamtbevölkerung hin.

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Für Insulin kann keine spezifische Überdosierung angegeben werden, jedoch kann sich stufenweise eine Hypoglykämie entwickeln, wenn, verglichen mit dem Bedarf des Patienten, zu hohe Dosen gegeben werden:

- Leichte Hypoglykämien können durch orale Verabreichung von Glucose bzw. zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Ein Diabetiker sollte deshalb immer zuckerhaltige Lebensmittel bei sich haben.
- Schwere Hypoglykämien mit Bewusstlosigkeit werden mit intramuskulärer bzw. subkutaner Injektion von Glucagon (0,5 bis 1 mg), die von einer geübten Person gegeben wird, oder der intravenösen Gabe von Glucose durch einen Arzt behandelt. Spricht der Patient nicht innerhalb von 10 bis 15 Minuten auf Glucagon an, ist Glucose intravenös zu geben. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, empfiehlt sich die Verabreichung von Kohlenhydraten, um einen Rückfall zu vermeiden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend: ATC-Code: A10AE05.

### **Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen**

Levemir ist ein lösliches, lang wirkendes Insulinanalogon mit einer verlängerten Wirkdauer, das als Basalinsulin angewendet wird.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Levemir beruht auf der Fähigkeit des Moleküls, durch Bindung an Insulinrezeptoren in Muskel- und Fettzellen die Aufnahme von Glucose zu fördern. Gleichzeitig wird die Freisetzung von Glucose aus der Leber gehemmt.

Unter dem Gesichtspunkt der intraindividuellen Variationskoeffizienten (CV) für den gesamten und maximalen pharmakodynamischen Effekt (Tabelle 1) ist das Zeit-Wirkprofil von Levemir statistisch

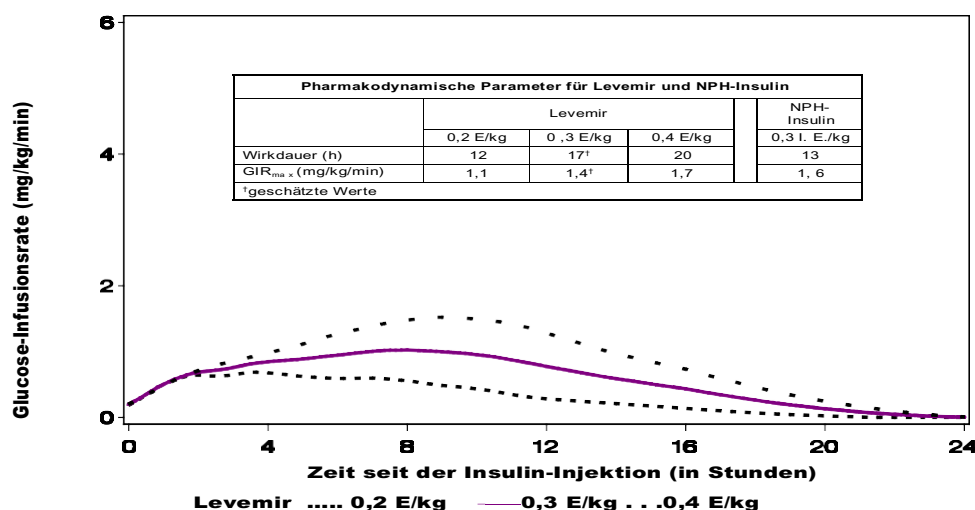
signifikant weniger variabel und daher vorhersagbarer als das von NPH (Neutral-Protamin-Hagedorn)-Insulin.

**Tabelle 1. Intraindividuelle Variabilität des Zeit-Wirkprofils von Levemir und NPH-Insulin**

Pharmakodynamischer Endpunkt	Levemir CV (%)	NPH-Insulin CV (%)
AUC <sub>GIR,0-24 h</sub> *	27	68
GIR <sub>max</sub> **	23	46

\*Fläche unter der Kurve (Area under the curve) \*\* Glucose-Infusionsrate p-Wert < 0,001 für alle Vergleiche mit Levemir

Die verlängerte Wirkung von Levemir wird durch die starke Selbstassoziation von Insulin detemir-Molekülen an der Injektionsstelle und die Albuminbindung über die Fettsäure-Seitenkette vermittelt. Insulin detemir wird im Vergleich zu NPH-Insulin langsamer in das periphere Zielgewebe abgegeben. Die Kombination dieser Verzögerungsmechanismen bewirkt, verglichen mit NPH-Insulin, eine reproduzierbarere Resorption und ein reproduzierbareres Wirkprofil von Insulin detemir.



**Abbildung 1. Wirkprofile von Levemir bei Patienten mit Typ 1 Diabetes.**

Die Wirkdauer beträgt abhängig von der Dosis bis zu 24 Stunden, sodass die Anwendung einmal oder zweimal täglich erfolgen kann. Bei zweimaliger Gabe pro Tag wird nach 2–3 Dosisgaben ein stabiler Zustand erreicht. Bei Dosierungen im Bereich von 0,2–0,4 Einheiten/kg (E/kg) entfaltet Levemir mehr als 50 % seiner maximalen Wirkung (Wirkmaximum) innerhalb von 3–4 Stunden bis maximal ca. 14 Stunden nach Gabe der Dosis.

Bei der pharmakodynamischen Antwort (Wirkmaximum, Wirkdauer, Gesamtwirkung) wird nach subkutaner Gabe eine Proportionalität zur Dosis beobachtet.

In klinischen Langzeitstudien wurde während der Behandlung mit Levemir, verglichen mit NPH-Insulin, eine verringerte Tag-zu-Tag-Variabilität der Nüchtern-Plasmaglucose nachgewiesen.

Studien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, die mit Basalinsulin in Kombination mit oralen Antidiabetika behandelt wurden, zeigten, dass die Blutzuckereinstellung (HbA<sub>1c</sub>) mit Levemir mit der unter NPH-Insulin und Insulin glargin vergleichbar und mit weniger Gewichtszunahme verbunden ist (siehe Tabelle 2). In der Studie gegen Insulin glargin war es erlaubt, Levemir ein- oder zweimal täglich anzuwenden, wohingegen Insulin glargin einmal pro Tag anzuwenden war. 55 % der mit Levemir behandelten Patienten beendeten die 52-wöchige Behandlung mit einer zweimal täglichen

## Anwendung.

**Tabelle 2. Veränderung des Körpergewichts nach der Insulinbehandlung**

Studiendauer	Levemir einmal täglich	Levemir zweimal täglich	NPH-Insulin	Insulin glargin
20 Wochen	+0,7 kg		+1,6 kg	
26 Wochen		+1,2 kg	+2,8 kg	
52 Wochen	+2,3 kg	+3,7 kg		+4,0 kg

In Studien zur Untersuchung der kombinierten Anwendung von oralen Antidiabetika, führte die Behandlung mit Levemir, verglichen mit NPH-Insulin, zu einem 61-65 % niedrigeren Risiko für leichte nächtliche Hypoglykämien.

Eine offene, randomisierte klinische Studie wurde bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, die die Zielwerte mit oralen Antidiabetika nicht erreichten, durchgeführt. Die Studie begann mit einer 12-wöchigen Run-in Phase mit Liraglutid+Metformin, bei der 61% einen HbA<sub>1c</sub>-Wert < 7% erreichten. Die 39% der Patienten, die den Zielwert nicht erreichten, wurden randomisiert und erhielten über 52 Wochen entweder zusätzlich einmal täglich Levemir oder weiterhin Liraglutid+Metformin. Die Zugabe von Levemir führte nach 52 Wochen zu einer weiteren Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts von 7,6% auf 7,1%. Es traten keine schweren Hypoglykämien auf. Eine schwere Hypoglykämie ist definiert als ein Zustand, bei dem der Patient nicht mehr in der Lage ist, sich selbst zu helfen und Glucagon oder Glucose i.v. benötigt wurde. Siehe Tabelle 3.

**Tabelle 3. Klinische Studiendaten - Levemir zusätzlich zu Liraglutid+Metformin**

	Studienwoche	Randomisiert Levemir + Liraglutid + Metformin n = 160	Randomisiert Liraglutid + Metformin n = 149	p-Wert
Durchschnittliche Veränderung des HbA <sub>1c</sub> im Vergleich zum Ausgangswert (%)	0–26 Wochen	-0,51	0,02	<0,0001
	0–52 Wochen	-0,50	0,01	<0,0001
Anteil der Patienten, die den HbA <sub>1c</sub> -Zielwert <7% erreichten (%)	0–26 Wochen	43,1	16,8	<0,0001
	0–52 Wochen	51,9	21,5	<0,0001
Änderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert (kg)	0–26 Wochen	-0,16	-0,95	0,0283
	0–52 Wochen	-0,05	-1,02	0,0416
Leichte Hypoglykämien (pro Patientenjahr)	0–26 Wochen	0,286	0,029	0,0037
	0–52 Wochen	0,228	0,034	0,0011

Eine 26-wöchige, doppelblinde, randomisierte klinische Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von zusätzlich verabreichtem Liraglutid (1,8 mg) gegenüber Placebo bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, die mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin unzureichend eingestellt waren, zu untersuchen. Bei Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert von ≤8,0% wurde die Insulindosis um 20% gesenkt, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren. Anschließend durften die Patienten ihre Insulindosis nicht höher als bis zur Dosis vor der Randomisierung hochtitrieren. Levemir war für 33% der Patienten das Basalinsulin (n = 147) (97,3% wendeten Metformin an). Bei diesen Patienten führte die zusätzliche Verabreichung von Liraglutid zu einer stärkeren Reduzierung des HbA<sub>1c</sub> verglichen mit der zusätzlichen Verabreichung von Placebo (auf

6,93% gegenüber 8,24%), einer stärkeren Senkung der Nüchternplasmaglucose (auf 7,20 mmol/l gegenüber 8,13 mmol/l) und einer stärkeren Reduzierung des Körpergewichts (-3,47 kg gegenüber -0,43 kg). Die Ausgangswerte für diese Parameter waren in beiden Gruppen ähnlich. Die beobachteten Raten leichter Hypoglykämien waren ähnlich und in keiner der Gruppen wurden Episoden mit schweren Hypoglykämien beobachtet.

In Langzeitstudien bei Patienten mit Typ 1 Diabetes war bei einer Basal-Bolus-Therapie der Nüchtern-Plasmaglucosespiegel mit Levemir, im Vergleich mit NPH-Insulin, verbessert. Die glykämische Einstellung (HbA<sub>1c</sub>) mit Levemir war mit NPH-Insulin vergleichbar, bei geringerem Risiko nächtlicher Hypoglykämien und ohne damit verbundene Gewichtszunahme.

In klinischen Studien, in denen eine Basal-Bolus-Therapie eingesetzt wurde, waren die Hypoglykämie-Gesamtraten mit Levemir und NPH-Insulin ähnlich. Die Analysen nächtlicher Hypoglykämien bei Patienten mit Typ 1 Diabetes ergaben ein signifikant niedrigeres Risiko für leichte nächtliche Hypoglykämien (selbstbehandelbar und bestätigt durch kapilläre Glucosekonzentration unter 2,8 mmol/l bzw. 3,1 mmol/l, wenn als Plasmaglucose angegeben) als bei NPH-Insulin, während bei Typ 2 Diabetes kein Unterschied festgestellt wurde.

Bei der Anwendung von Levemir wurde die Bildung von Antikörpern beobachtet. Dies scheint jedoch keinerlei Auswirkungen auf die Blutzuckerkontrolle zu haben.

### Schwangerschaft

In einer offenen randomisierten kontrollierten klinischen Studie wurden schwangere Frauen mit Typ 1 Diabetes (n=310) in einem Basal-Bolus-Behandlungsschema mit Levemir (n=152) oder NPH-Insulin (n=158) als basales Insulin, jeweils in Kombination mit NovoRapid, behandelt (siehe Abschnitt 4.6). Der HbA<sub>1c</sub> der 36. SSW zeigte, dass Levemir gegenüber NPH-Insulin nicht unterlegen und die Reduktion des mittleren HbA<sub>1c</sub> während der Schwangerschaft ähnlich war, siehe Tabelle 4.

**Tabelle 4. Mütterliche glykämische Kontrolle**

	Levemir	NPH	Differenz/ Odds Ratio/ Rate Ratio 95 % KI
Mittlerer HbA <sub>1c</sub> (%) in der SSW 36	6,27	6,33	Differenz: -0,06 [-0,21; 0,08]
Mittlere Nüchtern-Plasmaglucose in der SSW 36 (mmol/l)	4,76	5,41	Differenz: -0,65 [-1,19; -0,12]
Anteil der Patienten, die den HbA <sub>1c</sub> -Zielwert ≤6 % erreichten, in der SSW 24 und SSW 36 (%)	41 %	32 %	Odds Ratio: 1,36 [0,78; 2,37]
Gesamtzahl der schweren Hypoglykämien während der Schwangerschaft (pro Patientenjahr)	1,1	1,2	Rate Ratio: 0,82 [0,39; 1,75]

### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Levemir wurde in 3 kontrollierten, randomisierten klinischen Studien von bis zu 12 Monaten bei Jugendlichen und Kindern (n=1045 gesamt) untersucht; in die Studien waren insgesamt 167 Kinder im Alter zwischen 1–5 Jahren eingeschlossen. Die Studien zeigten, dass die glykämische Kontrolle (HbA<sub>1c</sub>) mit Levemir in einer Basal-Bolus-Therapie unter Zugrundelegung eines Nicht-Unterlegenheitsbereichs von 0,4% mit der von NPH-Insulin und Insulin degludec vergleichbar ist. In der Studie, in der Levemir mit Insulin degludec verglichen wurde, war

die Rate der hyperglykämischen Episoden mit Ketose signifikant höher für Levemir, 1,09 bzw. 0,68 Episoden pro Patientenjahr der Exposition. Eine geringere Gewichtszunahme (SD score, Gewicht korrigiert nach Geschlecht und Alter) wurde mit Levemir im Vergleich zu NPH-Insulin, beobachtet.

Die Studie, die Kinder über 2 Jahre einschloss, wurde um 12 Monate verlängert (insgesamt 24 Monate Behandlungsdaten), um die Antikörperbildung bei Langzeitanwendung von Levemir zu untersuchen. Nach einem Anstieg der Insulin-Antikörper während des ersten Jahres, sank der Antikörper-Spiegel während des zweiten Jahres und erreichte ein etwas höheres Niveau als vor Studienbeginn. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Antikörperbildung keinen negativen Effekt auf die glykämische Kontrolle und die Dosierung von Levemir hat.

Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei jugendlichen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden aus Daten von Kindern, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 extrapoliert. Die Ergebnisse unterstützen die Anwendung von Levemir bei jugendlichen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Die maximale Serumkonzentration wird innerhalb von 6 bis 8 Stunden nach der Gabe erreicht. Bei zweimaliger Gabe pro Tag wird nach 2–3 Dosierungen ein stabiler Zustand der Serumkonzentration erreicht. Die intraindividuelle Variabilität bei der Resorption ist bei Levemir niedriger als bei anderen Basalinsulinpräparaten.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Insulin detemir liegt bei subkutaner Injektion bei ungefähr 60 %.

### Verteilung

Ein scheinbares Verteilungsvolumen von ungefähr 0,1 l/kg für Levemir weist darauf hin, dass sich ein hoher Anteil von Insulin detemir im Blutkreislauf befindet.

Die Ergebnisse der *in vitro*- und *in vivo*-Proteinbindungsstudien legen nahe, dass keine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen Insulin detemir und Fettsäuren oder anderen proteingebundenen Arzneimitteln vorhanden ist.

### Biotransformation

Der Abbau von Insulin detemir entspricht dem von Humaninsulin; alle gebildeten Metaboliten sind inaktiv.

### Elimination

Die terminale Halbwertszeit nach subkutaner Injektion wird durch die Resorptionsrate aus dem subkutanen Gewebe bestimmt. Die terminale Halbwertszeit liegt in Abhängigkeit von der Dosis zwischen 5 und 7 Stunden.

### Linearität

Bei der Serumkonzentration (maximale Konzentration, Resorptionsgrad) wird nach subkutaner Gabe im therapeutischen Dosierungsbereich eine Proportionalität zur Dosis beobachtet.

Es wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Liraglutid und Levemir bei einer Einzelgabe von 0,5 Einheiten/kg Levemir und 1,8 mg Liraglutid im steady state bei Patienten mit Typ 2 Diabetes beobachtet.

### Spezielle Populationen

*Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Es wurde kein klinisch relevanter Unterschied in der Pharmakokinetik von Levemir zwischen älteren und jungen Patienten festgestellt.

#### *Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion*

Es wurde kein klinisch relevanter Unterschied in der Pharmakokinetik von Levemir zwischen Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen und gesunden Probanden festgestellt. Da bei diesen Populationen keine umfangreichen Studien der Pharmakokinetik von Levemir durchgeführt wurden, wird angeraten, die Plasmaglukosekonzentration bei diesen Populationen genau zu überwachen.

#### *Geschlecht*

Es liegen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei den pharmakokinetischen Eigenschaften von Levemir vor, die klinisch relevant sind.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Levemir wurden bei Kleinkindern (im Alter zwischen 1 und 5 Jahren), Kindern (im Alter zwischen 6 und 12 Jahren) und Jugendlichen (im Alter zwischen 13 und 17 Jahren) untersucht und mit denen von Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes verglichen. Bei den pharmakokinetischen Eigenschaften wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen festgestellt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Rezeptoraffinitätsdaten und *in vitro*-Mitogenitätstests erbrachten keinen Nachweis für ein erhöhtes mitogenes Potenzial im Vergleich zu Humaninsulin.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Glycerol  
Phenol (Ph. Eur.)  
Metacresol (Ph. Eur.)  
Zinkacetat  
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat  
Natriumchlorid  
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Wenn andere Arzneimittel zu Levemir hinzugefügt werden, kann dies zum Abbau von Insulin detemir führen, z. B. wenn diese Arzneimittel Thiole oder Sulfite enthalten. Levemir sollte nicht zu Infusionslösungen hinzugefügt werden.  
Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Vor dem ersten Öffnen: 30 Monate.

Während des Gebrauchs oder bei Verwendung als Ersatz: Das Produkt darf für maximal 6 Wochen gelagert werden.



## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Aufbewahrungsbedingungen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3

Vor dem ersten Öffnen: Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Vom Kühlelement fernhalten. Nicht einfrieren.

### Levemir Penfill

Während des Gebrauchs oder bei Verwendung als Ersatz: Nicht über 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Die Patrone im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### Levemir FlexPen/Levemir FlexTouch

Während des Gebrauchs oder bei Verwendung als Ersatz: Nicht über 30°C lagern. Kann im Kühlschrank aufbewahrt werden (2°C– 8°C). Nicht einfrieren.

Die Penkappe auf dem Fertigpen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### Levemir InnoLet

Während des Gebrauchs oder bei Verwendung als Ersatz: Nicht über 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Die Penkappe auf dem Fertigpen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

### Levemir Penfill

Eine Patrone aus Glas (Glasart 1) mit einem Kolben (Brombutylgummi) und einem Gummiverschluss (Brombutylgummi/Polyisopren) mit 3 ml Lösung.

Packungsgrößen: 1, 5 und 10 Patronen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Levemir FlexPen

Eine Patrone aus Glas (Glasart 1) mit einem Kolben (Brombutylgummi) und einem Gummiverschluss (Brombutylgummi/Polyisopren) in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen aus Polypropylen mit 3 ml Lösung.

Packungsgrößen: 1 (mit oder ohne Nadeln), 5 (ohne Nadeln) und 10 (ohne Nadeln) Fertigpens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Levemir InnoLet

Eine Patrone aus Glas (Glasart 1) mit einem Kolben (Brombutylgummi) und einem Gummiverschluss (Brombutylgummi/Polyisopren) in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen aus Polypropylen mit 3 ml Lösung.

Packungsgrößen: 1, 5 und 10 Fertigpens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Levemir FlexTouch

Patrone aus Glas (Glasart Typ 1) mit einem Kolben (Brombutylgummi) und einem Gummiverschluss (Brombutylgummi/Polyisopren) in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen aus Polypropylen mit 3 ml Lösung.

Packungsgrößen: 1 (mit oder ohne Nadeln), 5 (ohne Nadeln) und eine Bündelpackung mit 2 x 5 (ohne Nadeln) Fertigpens zu je 3 ml. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie feststellen, dass die Lösung nicht klar, farblos und wässrig ist.

Einmal gefrorenes Levemir darf nicht mehr verwendet werden.

Der Patient muss angewiesen werden, die Nadel nach jeder Injektion zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Nadeln, Patronen und Fertigpens dürfen nicht mit Anderen geteilt werden.

Die Patrone darf nicht wieder aufgefüllt werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark

### **7.a Parallel vertrieben und umgepackt:**

kohlpharma GmbH  
Im Holzhau 8  
66663 Merzig

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

### Levemir Penfill

EU/1/04/278/001

EU/1/04/278/002

EU/1/04/278/003

### Levemir FlexPen

EU/1/04/278/004

EU/1/04/278/005

EU/1/04/278/006

EU/1/04/278/010

EU/1/04/278/011

### Levemir InnoLet

EU/1/04/278/007

EU/1/04/278/008

EU/1/04/278/009

### Levemir FlexTouch

EU/1/04/278/012

EU/1/04/278/013

EU/1/04/278/014

EU/1/04/278/015

EU/1/04/278/016

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. Juni 2004

Datum der letzten Verlängerung: 16. April 2009

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2020

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

® Levemir, FlexPen, NovoFine und NovoTwist sind eingetragene Marken der Novo Nordisk