

瑞和密爾諾易筆®

Levemir® FlexPen®

100 U/ml, 裝載於預填式注射筆的注射用溶液
本藥限由醫師使用 衛署醫葯輸字第 000810 號

定性與定量組成

每 ml 溶液含有 100 U 的 insulin detemir* (相當於 14.2 mg)。

每支預填式注射筆有 3 ml，相當於 300 U。

*Insulin detemir 是在 *Saccharomyces cerevisiae* 菌種中經重組 DNA 技術製成。

1 單位(U) 的 insulin detemir 相當於 1 國際單位(IU) 的人體胰島素。

劑型

裝載於預填式注射筆的澄清無色的中性注射用溶液；FlexPen® (諾易筆)。

臨床上適應症

糖尿病

治療患有糖尿病的成人、青少年及 1 歲以上兒童。

藥量學

Levemir® 是一種可溶性的基礎胰島素類似物，具有延長的持續作用時間(達 24 小時)。

與其他胰島素製劑相比，在基礎-餐前療法 (basal-bolus therapy) 中使用 Levemir® 與體重增加無關聯性。

與 NPH (Neutral Protamine Hagedorn) insulin 相比，Levemir® 產生夜間低血糖的風險較低，因此以 basal-bolus 療法，可容許更密集的調整劑量以達到目標血糖值。

以測得的空腹血糖值(Fasting Plasma Glucose, FPG)相比，Levemir® 較 NPH insulin 治療提供更佳的血糖控制。

Levemir® 可以單獨使用來作為基礎胰島素(basal insulin)或是與餐前胰島素(bolus insulin)併用。

Levemir® 也可與口服抗糖尿病藥物及/或 GLP-1 受體增效劑併用。

劑量

當 Levemir® 與口服抗糖尿病藥物或 GLP-1 受體增效劑併用時，建議每天注射一次 Levemir®，成人起始劑量為 0.1–0.2 U/kg 或 10 U。

Levemir® 的劑量應依照每位病人的需求予以調整。當 Levemir® 治療加入 GLP-1 受體增效劑，建議將 Levemir® 的劑量降低 20% 以減少低血糖風險。而後，依照病人需求調整劑量。

依個別病人需求，以下兩個劑量調整建議供成人調整劑量使用：

成人第 1 型與/第 2 型糖尿病病人者劑量調整指引：

from 8-9678-00-065-1

| 早餐前自我血糖監測平均值* | Levemir® 劑量調整 |
|-------------------------------------|---------------|
| > 180 mg/dl (10.0 mmol/l) | +8 U |
| 163 – 180 mg/dl (9.1 – 10.0 mmol/l) | +6 U |
| 145 – 162 mg/dl (8.1 – 9.0 mmol/l) | +4 U |
| 127 – 144 mg/dl (7.1 – 8.0 mmol/l) | +2 U |
| 109 – 126 mg/dl (6.1 – 7.0 mmol/l) | +2 U |
| 73 – 108 mg/dl (4.1-6.0 mmol/l) | 不調整(目標) |
| 若其中一次自我血糖監測值 | |
| 56 – 72 mg/dl (3.1 – 4.0 mmol/l) | -2 U |
| < 56 mg/dl (3.1 mmol/l) | -4 U |

* Self-Monitored Plasma Glucose 自我血糖監測值

成人第 2 型糖尿病病人者自我簡易劑量調整指引：

| 早餐前自我血糖監測平均值* | Levemir® 劑量調整 |
|---------------------------------|---------------|
| > 110 mg/dl (> 6.1 mmol/l) | +3 U |
| 80 – 110 mg/dl (4.4-6.1 mmol/l) | 不調整(目標) |
| < 80 mg/dl (< 4.4 mmol/l) | -3 U |

* Self-Monitored Plasma Glucose 自我血糖監測值

若使用 Levemir® 做為基礎-餐前胰島素治療的一部份，依據病人需求，Levemir® 可以每天注射一或二次。

Levemir® 的劑量應個別調整。對於需要每天投予二次以達到理想血糖控制的病人，晚上的劑量可在晚上或睡前注射。若病人活動量增加、飲食習慣改變，或有其他疾病，劑量可能需要調整。

特別族群

如同其他胰島素製劑，年長及肝腎功能不全的病人應嚴密監測血糖，而 Levemir® 的劑量應個別調整。

兒童族群

Levemir® 可用於青少年及 1 歲以上兒童(見藥效學性質)。當病人欲將基礎胰島素轉換成 Levemir®，基礎和餐前胰島素的減少劑量必須視病人個人情況而定，使低血糖的風險降至最低。(見使用上之特殊警語與注意事項)

對於兒童及青少年，應該加強血糖監測並個別調整 Levemir® 的劑量。

目前並無數據佐證 Levemir® 對於 1 歲以下孩童的安全性和有效性。

由其他胰島素產品轉換成 Levemir®

由其他中效或長效胰島素產品轉換成 Levemir® 可能需要調整劑量與注射的時間點(見使用上之特殊警語與注意事項)。

如同其他胰島素產品，建議在轉換期間及之後數週內密集監測血糖值。

併用的抗糖尿病治療可能需要調整(併用的口服抗糖尿病藥物或是短效胰島素的劑量及/或注射時間點)。

投予方式

Levemir® 僅供皮下注射。Levemir® 絕不可以靜脈注射，以免造成嚴重低血糖。也應避免肌肉注射。Levemir® 不可用於胰島素輸注幫浦。

皮下注射 Levemir® 可注射於腹壁，大腿/上臂的三角肌區或臀部。相同部位的注射點必須輪替，以降低發生脂肪分布異常與皮膚類澱粉沉積症(cutaneous amyloidosis)的風險(見使用上之特殊警語與注意事項及副作用)。如同其他胰島素製劑，作用時間會受到劑量、注射部位、血流、溫度以及生理活動狀況影響。Levemir® FlexPen® 為預填式注射筆，設計與針頭長達 8mm 的 NovoFine® 或 NovoTwist® 拋棄式注射針併用。FlexPen® 可以在 1 至 60 單位間以每刻度為 1 單位調整劑量。Levemir® FlexPen® 有色彩編碼，仿單附有詳細使用說明供參閱。

禁忌

對主成分或任何賦型劑過敏者(見賦型劑列表)。

使用上之特殊警語與注意事項

在跨越時區旅行前，病人應接受醫師指導，因為病人可能因為旅行而必須在不同的時間點使用胰島素及用餐。

高血糖症

劑量不足或治療中斷，特別在第 1 型糖尿病病人者，可能導致高血糖症與糖尿病性酮酸中毒。高血糖症的初期徵兆通常會在數小時或數天內逐漸顯現。症狀包括口渴、頻尿、噁心、嘔吐、嗜睡、皮膚發紅乾燥、口乾、無食慾及呼吸有丙酮味。對第 1 型糖尿病病人者，高血糖症狀若未治療，最後將導致糖尿病性酮酸中毒，並有可能致死。

低血糖症

誤餐或未經計劃的激烈體能運動可能導致低血糖。對於兒童，須注意使用的胰島素劑量(特別是基礎-餐前組合)符合進食和體能活動，使低血糖症的風險降至最低。

若胰島素劑量遠高於所需劑量，可能發生低血糖(見副作用與過量)。例如接受密集胰島素治療而血糖控制大幅改善的病人，其發生低血糖的警告症狀可能產生改變，因此應該接受相關衛教指導。長年患有糖尿病的病人，其一般警告症狀可能會消失。

併存他種疾病，尤其是感染以及發燒的情況，經常會增加病人胰島素的需求量。在腎臟、肝臟或影響到腎上腺、腦垂體或是甲狀腺方面的併存疾病，可能會需要調整胰島素劑量。

由其他胰島素產品轉換成 Levemir®

病人轉換他型或他廠牌的胰島素，必須有嚴密的醫療監控。強度、廠牌、類型、來源(人類胰島素、胰島素類似物)和/或製造方法等改變可能導致必須調整劑

量。由原來使用的其他類型胰島素轉換成使用 Levemir® 的病人可能需要調整劑量。如果需要，劑量調整可能發生在第一次注射或在開始的數週或數個月間。

注射部位不良反應

如同其他胰島素治療，可能會發生注射部位不良反應，包括疼痛、變紅、蕁麻疹(hives)、發炎、瘀傷、腫脹及搔癢。持續在不同部位輪替注射可幫助減低或預防這些反應發生。過敏反應通常在數天或數週內就會消失。在罕見的情況下，注射部位不良反應可能導致需停用 Levemir®。

皮膚和皮下組織異常

務必指示病人，必須在同一區域內輪流注射於不同部位，以減少脂肪分布異常和皮膚類澱粉沉積症(cutaneous amyloidosis)的風險。如果注射部位出現上述反應，注射胰島素之後可能造成胰島素延遲吸收和血糖控制惡化。曾有報告顯示，突然改變注射區域，注射在未受影響的部位，會引起低血糖。注射區域從受影響部位變更為未受影響的部位時，建議應監測血糖，並考慮調整糖尿病藥物的劑量。

低白蛋白血症(Hypoalbuminaemia)

病人發生嚴重低白蛋白血症的資料有限。建議對這一類病人應小心地監控。

併用 thiazolidinediones 及胰島素製劑

在 thiazolidinediones 與 insulin 併用時，曾有鬱血性心臟衰竭的通報案例，特別是出現於具潛在鬱血性心臟衰竭危險因子的病人，故在考慮併用 thiazolidinediones 與 insulin 來治療時，應特別注意。在給予併用療法時，應觀察病人鬱血性心臟衰竭、體重增加及水腫徵兆及症狀。如有發生心臟惡化症狀時，應停用 thiazolidinediones。

避免出現意外地混合或用藥錯誤

必須指導病人在每一次注射之前一定要確認胰島素的標籤，以避免意外發生 Levemir® 和其他胰島素產品混合的事件。

與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用

很多藥品已知會影響葡萄糖代謝。

下列物質可能會減少胰島素需求量：

口服抗糖尿病藥物，GLP-1 受體增效劑，單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)，β-受體阻斷劑(beta-blockers)，血管張力素 I 型轉化酶抑制劑(ACE inhibitor)，水楊酸鹽(salicylates)，合成代謝類固醇(anabolic steroids)和磺胺類藥物(sulphonamides)。

下列物質可能會增加胰島素需求量：

口服避孕藥，Thiazide 類藥物，糖化皮質類固醇(glucocorticoids)，甲狀腺激素，擬交感神經類物質，生長激素和 danazol。

β -受體阻斷劑可能會遮蔽低血糖症狀。
Octreotide/Lanreotide 可能會增加也可能會減少胰島素需求量。
酒精可能會加強或是降低胰島素的降血糖效果。

懷孕與授乳

懷孕

在懷孕期間可以使用 Levemir® 來治療，但應權衡任何潛在的益處以及懷孕期間可能產生的風險。一般而言，建議糖尿病婦女在懷孕期間及計劃懷孕時密集控制並監測血糖。胰島素需求量在懷孕初期的三個月通常會下降，隨後在中間和最後三個月則會增加。產後胰島素需求量通常會迅速回復到懷孕前的劑量。

在一項隨機對照開放式的臨床試驗中，針對患有第 1 型糖尿病的懷孕婦女(n=310)，以 basal-bolus 方式來治療，分別使用 Levemir® (n = 152)與 NPH insulin (n = 158)來當作 basal insulin，並且都使用 NovoRapid®。此試驗主要的目標為評估 Levemir® 在第 1 型糖尿病的懷孕婦女的血糖控制效果 (見藥效學性質)。整體的母體不良反應發生率在 Levemir® 與 NPH insulin 治療組是相似的。然而，嚴重不良反應事件發生率在母親(61 (40%) vs. 49 (31%))以及新生兒 (36 (24%) vs. 32 (20%))，從數字上看來，與 NPH insulin 相較之下，在 Levemir® 組較高。在隨機分配後的懷孕婦女，產下的新生兒，在 Levemir® 有 50 例 (83%)，在 NPH 有 55 例 (89%)。先天畸形的發生率在 Levemir® 有 4 例 (5%)，在 NPH 有 11 例 (7%)；而其中重大缺陷 Levemir® 有 3 例(4%)，在 NPH 有 3 例 (2%)。

從另外 250 件懷孕婦女使用 Levemir® 的上市後資料顯示，使用 insulin detemir 對懷孕並無不良影響；且 insulin detemir 無致畸性或新生兒或胎兒毒性。動物研究的資料顯示並無生殖毒性。(見臨床前安全性資料)

授乳

未知 insulin detemir 是否會由人體乳汁分泌。以母乳哺育的新生兒或嬰兒在攝取乳汁後，預期不會有代謝上的影響。這是因為 insulin detemir 為 peptide，在人類胃腸道會消化成為 amino acids。授乳婦女可能需要調整胰島素劑量。

生殖力

動物研究資料並未顯示對於生殖力有不良的影響。

對於駕駛與使用機械能力的影響

病人可能因低血糖而注意力無法集中或反應較慢。在從事特別需要集中注意力或快速反應的活動時 (例如：開車或操作機械) 可能有風險。應指導病人採取預防措施以避免駕車時發生低血糖。這點對於低血糖的警告症狀較無感受或缺乏自覺，或

常發生低血糖的病人，更是特別重要。應考慮這些病人是否仍適合開車。

副作用

a. 安全性評估概要

病人使用 Levemir® 發生的藥物不良反應主要與胰島素的藥理作用相關。整體而言預期約有 12% 的病人可能發生藥物不良反應。在治療期間，最常發生的不良反應為低血糖，見以下的 c 小節。由臨床研究得知，以 Levemir® 治療的病人約有 6% 發生重大低血糖 (重大低血糖定義為需要第三者介入處置)。注射部位不良反應在使用 Levemir® 的病人比在使用人類胰島素製劑的病人常見。不良反應包括注射部位疼痛、變紅、蕁麻疹、發炎、瘀傷、腫脹及搔癢。大多數的注射部位不良反應通常是輕微且是過渡性質，換言之，通常繼續治療數天或數週內就會消失。在胰島素治療初期可能會發生眼睛屈光異常及水腫；這些症狀通常是過渡性質。快速改善血糖控制可能伴隨急性疼痛的神經病變(acute painful neuropathy)，這通常是可逆的。使用密集的胰島素療法使血糖控制迅速改善，可能會伴隨著糖尿病視網膜病變的暫時性惡化；而長期改善血糖控制可降低發生糖尿病視網膜病變的風險。

b. 不良反應列表

以下表格所列出的不良反應是根據臨床試驗的數據，並且按照 MedDRA 發生率及 System Organ Class 來分類。發生率的定義為：極常見(≥1/10)；常見(≥1/100 至 <1/10)；不常見(≥1/1,000 至 <1/100)；罕見(≥1/10,000 至 <1/1,000)；極罕見(<1/10,000)與未知(無法由目前的資料來評估)。

| | |
|-------------|------------------------------------------------|
| 免疫系統異常 | 不常見 過敏反應、潛在性的過敏反應、蕁麻疹、疹子、發疹 極罕見-全身性過敏反應* |
| 代謝及營養異常 | 極常見-低血糖* |
| 神經系統異常 | 罕見-周邊神經病變 (疼痛性神經病變) |
| 眼部異常 | 不常見-屈光異常 不常見-糖尿病視網膜病變 |
| 皮膚與皮下組織異常 | 不常見-脂肪分布異常* 未知-皮膚類澱粉沉積症** |
| 一般性及注射部位的問題 | 不常見-注射部位過敏反應 不常見-水腫 |

*見 c. 小節。

†上市後不良反應資料

c. 不良反應描述

過敏反應、潛在性的過敏反應、蕁麻疹、疹子、發疹
使用 Levemir® 作為基礎-餐前療法 (basal-bolus therapy) 時，過敏反應、潛在性的過敏反應、蕁麻

疹、疹子和發疹是不常見的。然而，當和其他口服抗糖尿病藥物併用時，三個臨床試驗顯示為常見的不良反應(有觀察到 2.2% 的過敏反應和潛在性的過敏反應)。

全身性過敏反應

全身性過敏反應(症狀包括全身皮膚紅疹、搔癢、發汗、胃腸不適、血管神經性水腫、呼吸困難、心悸、及血壓下降)的發生率是極罕見的，但是有可能會危及生命。

低血糖

通報的不良反應中，最常發生的是低血糖。當給予的劑量高於病人所需的胰島素時即可能發生。嚴重低血糖可能引起失去知覺和/或癱瘓並可能造成暫時性或永久性腦功能損害或甚至致命。低血糖的症狀通常會突然地發生。包括冒冷汗、面色蒼白、疲倦、神經質或顫抖、焦慮、不尋常的倦怠或虛弱、精神混亂、精神無法集中、嗜睡、極度飢餓感、視力改變、頭痛、噁心及心悸。

皮膚和皮下組織異常

注射部位可能會發生脂肪分布異常(包括脂質增生及脂質萎縮)與皮膚類澱粉沉積症(cutaneous amyloidosis)，並延遲局部胰島素吸收。在給藥區域內輪流變換注射部位，可降低或預防這類反應(見使用上之特殊警語與注意事項及副作用)。

兒童族群

根據上市經驗及臨床試驗結果並未顯示在兒童族群所觀察到的副作用頻率、類型及嚴重度與一般糖尿病人者有任何差異。

過量

胰島素的過量難以定義。然而，當投予相對於病人所需劑量而言太高之劑量時，低血糖可能階段性的發生：

- 輕微的低血糖症可用口服葡萄糖或糖類製品治療。因此建議糖尿病人應隨時攜帶含糖製品。
- 嚴重低血糖症，當病人已經逐漸失去意識，可由接受過訓練的人以肌肉注射或皮下注射 glucagon (0.5 至 1 mg) 急救病人，或由醫療專業人員以靜脈注射葡萄糖。若病人在 10 至 15 分鐘內對 glucagon 沒有反應，也必須要以靜脈注射葡萄糖。當病人恢復意識後，應馬上進食碳水化合物以防病人再發生低血糖。

藥效學性質

藥理治療分類：糖尿病用藥。胰島素及其類似物注射液，長效型。ATC code：A10AE05。

作用機轉

Levemir® 是一種可溶性的長效基礎胰島素類似物，具有延長的持續作用時間，作為基礎胰島素使用。

Levemir 降血糖效果是藉由胰島素與肌肉和脂肪細胞上的胰島素受器結合以促進葡萄糖吸收，同時也抑制肝臟中的葡萄糖釋出。

對於受試者本身變異係數(CV)的總體及最大藥效學作用特性，Levemir 相較於 NPH (Neutral Protamine Hagedorn) 胰島素的變異性較低、可預測性較高，且已達統計顯著，請見表 1。

表 1: Levemir 及 NPH 胰島素之作用時間特性在受試者間的變異性

| 藥效學評估指標 | Levemir CV (%) | NPH 胰島素 CV (%) |
|----------------------------|----------------|----------------|
| AUC _{GIR,0-24h} * | 27 | 68 |
| GIR _{max} ** | 23 | 46 |

* 曲線下面積 ** 葡萄糖輸注速率 p 值 < 0.001 (與 Levemir 的所有比較結果)

Levemir® 延長作用時間的效果是藉由 insulin detemir 分子在注射部位強力的自結合 (self-association) 並經由脂肪酸側鏈與白蛋白結合所產生。Insulin detemir 分布到周邊標的組織的速度較 NPH insulin 慢。Levemir® 結合這些使療效延長的作用機轉因而提供比 NPH insulin 更好的吸收及作用特性的再現性。

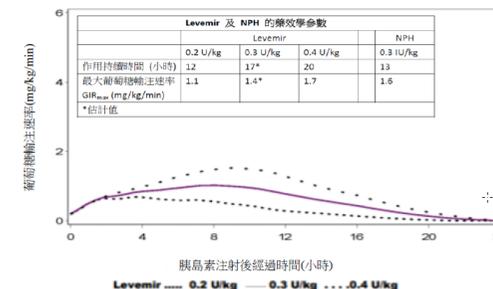


圖 1: Levemir 用於第 1 型糖尿病人者的活性特性。

依據投予劑量，Levemir® 的作用時間可長達 24 小時，因此每天可投予一至二次。若每天投予二次，在注射第二至第三次後可達穩定期。投予劑量在 0.2 – 0.4 U/kg 之間時，從注射後 3 – 4 小時直到大約 14 小時，Levemir® 可展現超過 50% 的最大藥效。皮下注射時可呈現與劑量等比的藥效學反應(最大藥效、作用時間、整體藥效)。在與 NPH 對照的長期臨床試驗中，Levemir® 展現較低的每日空腹血糖 (FPG) 變異性。針對第 2 型糖尿病人者使用基礎胰島素併用口服抗糖尿病藥物的研究顯示，Levemir® 的血糖控制 (HbA_{1c}) 效果與 NPH insulin 及 insulin glargine 相當，並且體重增加較少，請見表 2。

表 2. 胰島素治療後的體重改變

| 試驗期間 | 每天注射 Levemir® 一次 | 每天注射 Levemir® 二次 | NPH insulin | Insulin glargine |
|------|------------------|------------------|-------------|------------------|
| 20 週 | +0.7 kg | | +1.6 kg | |
| 26 週 | | +1.2 kg | +2.8 kg | |
| 52 週 | +2.3 kg | +3.7 kg | | +4.0 kg |

在使用口服抗糖尿病藥物與胰島素合併治療的試驗中，Levemir® 發生輕度夜間低血糖的風險比 NPH insulin 低 61%-65%。

針對使用口服抗糖尿病藥物但未達治療目標的第 2 型糖尿病人者，進行一項隨機開放臨床試驗。這項試驗使用 liraglutide+metformin 進行 12 週的導入期(run-in period)，其中有 61%達到 HbA_{1c} <7%。未達到目標的 39%病人則隨機分配到增加每天一次 Levemir® 治療 (N=160) 或是繼續 liraglutide+ metformin (N=149) 治療，並為期 52 週。添加 Levemir® 組在 52 週後，HbA_{1c} 進一步從 7.6% 下降到 7.1%；且未發生重大低血糖事件。參見表 3。

表 3. 臨床試驗數據 – 添加 Levemir® 到 liraglutide + metformin

| | 試驗週數 | 隨機分配 Levemir® + liraglutide + metformin N = 160 | 隨機分配 Liraglutide + metformin N = 149 | P-value |
|--------------------------------------|------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|---------|
| HbA _{1c} 的平均變化量 (%), 相較於基準值 | 0-26 | -0.51 | +0.02 | <0.0001 |
| | 0-52 | -0.50 | 0.01 | <0.0001 |
| 達到 HbA _{1c} <7% 目標的病人比例 (%) | 0-26 | 43.1 | 16.8 | <0.0001 |
| | 0-52 | 51.9 | 21.5 | <0.0001 |
| 體重變化量 (kg), 相較於基準值 | 0-26 | -0.16 | -0.95 | 0.0283 |
| | 0-52 | -0.05 | -1.02 | 0.0416 |
| 輕度低血糖事件(每病人年) | 0-26 | 0.286 | 0.029 | 0.0037 |
| | 0-52 | 0.228 | 0.034 | 0.0011 |

一項 26 週，隨機雙盲的臨床試驗中，在使用基礎胰島素但未達治療目標(使用或不使用 metformin) 的第 2 型糖尿病人者加入使用 liraglutide(1.8 mg) 或安慰劑，比較其療效及安全性。在基線 HbA_{1c} ≤8% 的病人，胰島素劑量降低 20% 以減少低血糖風險。之後胰島素的劑量能調升至不超過隨機分配前劑量。33% (n=147) 病人(97.3% 使用 metformin) 以 Levemir® 作為基礎胰島素。在這些病人中，併用 liraglutide 者較併用安慰劑者，HbA_{1c} 下降較多(HbA_{1c} 6.93% vs HbA_{1c} 8.24%)，空腹血糖下降較多(血糖 7.20 mmol/l vs 8.13 mmol/l)，以及體重下降較多(-3.47 kg vs -0.43 kg)。這些參數的基線值在兩組間是相似的。兩組觀察到的輕

微低血糖事件相似並且在兩組間皆無嚴重低血糖發生。

長期試驗 (≥ 6 個月) 顯示，第 1 型糖尿病人者以基礎-餐前療法 (basal-bolus insulin therapy) 授予 Levemir®，其空腹血糖改善效果較 NPH insulin 佳。使用 Levemir® 的平均血糖值 (HbA_{1c}) 控制效果與 NPH insulin 相當，但發生夜間低血糖的風險較低且不會造成體重增加。

在 basal bolus insulin 治療的臨床試驗中，使用 Levemir® 或 NPH insulin，整體來說低血糖的發生率是相當的。分析第 1 型糖尿病人者的夜間低血糖，發生輕度夜間低血糖的風險(能夠自理，且確認微血管血糖值低於 2.8 mmol/l 或是血漿血糖值 3.1 mmol/l) 顯著低於使用 NPH insulin。而在第 2 型糖尿病人者中則沒有差異。使用 Levemir® 的夜間血糖曲線較使用 NPH insulin 平緩，因此發生夜間低血糖的風險較低。曾觀察到使用 Levemir® 而產生抗體，但並不致於影響血糖控制。

懷孕

在一項隨機對照的臨床試驗，以 basal-bolus 來治療患有第 1 型糖尿病的懷孕婦女(n=310)，使用 insulin aspart 作為餐時胰島素，來比較 Levemir® (n = 152) 與 NPH insulin (n = 158)。在懷孕第 36 週測量 HbA_{1c}，Levemir® 的結果不亞於 NPH insulin。在懷孕期間的 HbA_{1c} 平均值變化在 Levemir® 與 NPH insulin 群組是類似的。在懷孕第 24 週及 36 週都達到目標 HbA_{1c} ≤ 6.0% 的受試者，在 Levemir® 組有 41%，而在 NPH insulin 組有 32%。在懷孕第 24 週及 36 週，Levemir® 組的平均空腹血糖值在統計學上明顯低於 NPH insulin 組。在懷孕期間，Levemir® 與 NPH insulin 的低血糖事件發生率，在統計學上並無顯著差異。整體來說，在懷孕期間母體不良反應的發生率在 Levemir® 與 NPH insulin 是相當的。然而，Levemir® 與 NPH insulin 相較，懷孕期間的母親(61(40%) 比 49(31%)) 以及懷孕期間和出生後的嬰兒 (36 (24%) 比 32 (20%))，在數字上有較高的嚴重不良反應發生率。在隨機分配後懷孕的婦女，新生兒的存活數在 Levemir® 組為 50 位 (83%)，在 NPH insulin 組為 55 位 (89%)。先天性畸形發生率在 Levemir® 組中有 4 位 (5%)，在 NPH insulin 組中有 11 位 (7%)。其中，在 Levemir® 組中有 3 位兒童(4%)，在 NPH insulin 組中有 3 位兒童(2%) 發生重大畸形。

兒童族群

Levemir® 的有效性與安全性在三項長達 12 個月的隨機對照臨床試驗中研究，試驗對象為青少年與患有第 1 型糖尿病 1 歲以上兒童(全部 n=1,045)。試驗包含有 167 位 1-5 歲的兒童。作為 basal-bolus 療法時，試驗證明了使用 Levemir® 對於血糖控制 (HbA_{1c}) 和 NPH insulin 及 insulin degludec 是相當的(不劣性臨界值 0.4%)。在比較 Levemir® 和 insulin degludec 的試驗中，

前者發生高血糖伴隨酮症的事件比率顯著高於後者，分別為 1.09 次/病人-年及 0.68 次/病人-年。相較於 NPH insulin，使用 insulin detemir 發現在夜間低血糖的發生率(以 SMPG(自我血糖監測值)測量為基準)較低，體重增加也較少(SD score，體重依性別與年齡修正)。其中一項試驗包含 2 歲以上兒童再延長 12 個月(總共有 24 個月的治療期)來評估在長期使用 Levemir® 治療後的抗體形成。在第一年胰島素抗體會增加，在第二年胰島素抗體會下降到稍微高於試驗前的程度。結果顯示抗體的發生對於血糖控制以及 insulin detemir 劑量並無負面影響。

從兒童、青少年及成人的第 1 型糖尿病人者和成人的第 2 型糖尿病人者中外推出對於患有第 2 型糖尿病青少年病人的有效性和安全性數據。結果支持患有第 2 型糖尿病的青少年病人使用 Levemir®。

藥物動力學性質

吸收

投予 6 至 8 小時後可達最高血清濃度。若每天投予二次，在第 2-3 次注射後可達穩定血清濃度。與其他基礎胰島素製劑相比，Levemir® 吸收的個體差異性較小。

分布

Levemir® 顯著的分佈體積 (約 0.1 l/kg) 代表有高比例的 Insulin detemir 在血液中循環。體外與體內蛋白質結合試驗顯示 insulin detemir 與脂肪酸或其他蛋白質結合藥物無臨床相關的交互作用。

代謝

Levemir® 的分解作用與人類胰島素相似，產生的代謝物均無活性。

排除

皮下注射後的最終半衰期決定於皮下組織的吸收速率。最終半衰期約在 5 至 7 小時間，依劑量而定。

線性關係

在治療劑量範圍，皮下投予後可見劑量與血清濃度(最高濃度、吸收程度)成正比。臨床上 Levemir® 的藥物動力學性質並無性別上的差異。第 2 型糖尿病人者使用 liraglutide 1.8 mg 在血中濃度達到穩定狀態下，給予單一劑量的 Levemir® 0.5 U/kg，未發現 liraglutide 與 Levemir® 在藥物動力學或藥效學上的相互作用。

特殊族群

試驗顯示 Levemir® 在年幼兒童(1 至 5 歲)、兒童 (6 至 12 歲) 及青少年 (13 至 17 歲) 的藥物動力學性質與成年第 1 型糖尿病人比較，在臨床上並無差異。Levemir® 的藥物動力學性質不論在年長與年輕病人間，或在肝腎損傷與健康受試者間均無臨床相關的差異。

臨床前安全性資料

利用人體細胞株研究與胰島素及 IGF-1 接受器結合的體外試驗顯示，相較於人類胰島素，Levemir® 與此二接受器的親和力較差且對細胞增生的影響較小。以常規試驗評估藥理安全性、重複劑量毒性、基因毒性、致癌性及生殖毒性，非臨床數據顯示對人體無特殊危險性。

藥劑學特性

賦劑型

Glycerol, phenol, metacresol, zinc acetate, disodium phosphate dihydrate, sodium chloride, hydrochloric acid/sodium hydroxide (for pH adjustment) and water for injections.

不相容性

有些物質加入 Levemir® 會造成 insulin detemir 分解，例如：含硫 (thiols) 或亞硫酸鹽 (sulfites) 的藥品。Levemir® 不應加入點滴輸注液。絕不可與其他藥品混合使用。

儲存注意事項

開封前：存放在冰箱中 (2°C-8°C)。不可太靠近冷凍庫。不可冷凍。

請將 Levemir® FlexPen® 筆蓋蓋上以避光。

Levemir® 應避免過熱及避光。

在使用中或是攜帶作為備用時：可存放在 30°C 以下環境。或可存放在冰箱中 (2°C-8°C)，應於 6 週內使用完畢。不可冷凍。

容器性質及組成

3 ml 溶液裝於卡式管(type 1 玻璃)，附有橡皮活塞 (bromobutyl) 及橡皮蓋 (bromobutyl/polyisoprene)，裝載於預填式，多次劑量的盒裝拋棄式注射筆；筆為 polypropylene 製。5 支注射筆盒裝。

丟棄處理與使用之特別注意事項

針頭與 Levemir® FlexPen® 絕不可與他人共用。卡式管絕不可重複充填。

Levemir® 若不是呈現澄清無色絕不可使用。

絕不可使用冷凍過的 Levemir®。

應建議病人在每次注射後丟棄針頭。

瑞和密爾諾易筆[®], *Levemir*[®], *FlexPen*[®], *NovoFine*[®] 及 *NovoTwist*[®] 是 *Novo Nordisk A/S, Denmark* 所擁有的商標

© 2021
Novo Nordisk A/S

主成分
Novo Nordisk A/S
Hallas Allé, DK-4400 Kalundborg, Denmark

成品
Novo Nordisk Production SAS
45, Avenue d'Orléans, F-28000 Chartres, France

台灣諾和諾德藥品股份有限公司
台北市敦化南路二段 207 號 10 樓
電話 02-7704-9988
傳真 02-2377-0111
網址 www.novonordisk.com.tw



使用裝載於 FlexPen® 之 LEVEMIR® 注射用溶液

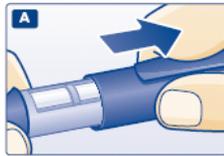
在使用 FlexPen® 之前，請詳閱以下操作說明。如果您未依照使用說明使用，您可能接受太少或太多胰島素，這會導致太高或太低的血糖。

您的 FlexPen® 是一個預填式易調整劑量的胰島素注射筆。您可以從 1 至 60 單位以每 1 單位來選擇劑量。FlexPen® 設計與長達 8mm 的 NovoFine® 或 NovoTwist® 拋棄式針頭併用。基於防範措施，應隨時帶著備用的胰島素注射筆，以便萬一你使用的 FlexPen® 遺失或損壞時可替代使用。

開始使用 Levemir® FlexPen®

檢查您筆上的藥名及顏色標示以確保 FlexPen® 內含正確的胰島素類型。這非常重要，特別是若您使用一種類型以上的胰島素，若您使用錯誤類型的胰島素，可能使血糖值過高或過低。

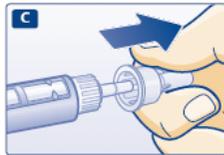
A. 打開筆蓋。



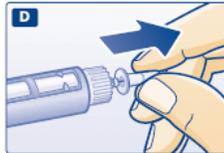
B. 撕下新的拋棄式針頭保護片。
將針頭垂直且緊密的旋入 FlexPen®



C. 取下大針頭外蓋，並請保留此外蓋以供稍後使用。



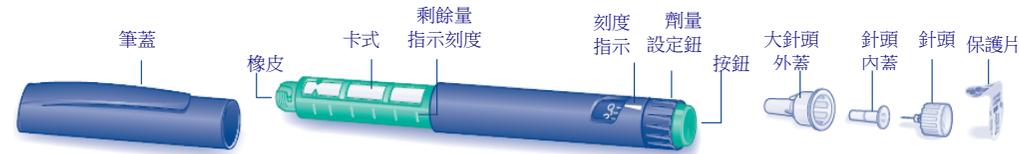
D. 取下針頭內蓋，並請將內蓋丟棄。



請勿嘗試將內蓋蓋回針頭，您可能會被針頭刺傷。

- △ 在每次注射時務必使用新的針頭，這可降低汙染、感染、胰島素滲漏、針頭阻塞與劑量不正確的風險。
- △ 使用前應小心避免針頭彎折或損壞。

Levemir® FlexPen®



針頭 (範例)

排空

正常使用時，每次注射前可能有少量空氣聚集在卡式管中。為避免注入空氣並確保注射正確的劑量：

E. 旋轉劑量設定鈕至 2 單位刻度



F. 將針頭向上握住您的 FlexPen®，並以手指輕彈卡式管數次以使氣泡聚集於卡式管上端。



G. 持針頭向上，將按鈕按到底。使劑量顯示回歸至 0。



在針頭頂端應有一滴胰島素出現。若無，請更換針頭並重複以上動作，但勿超過 6 次。

若針頭頂端仍未出現一滴胰島素，該注射筆可能有瑕疵，請務必使用新的筆

△ 請在每次注射前確認針頭頂端是否出現一滴胰島素，這能確保胰島素的排空。如果沒有一滴胰島素，你將無法注入任何胰島素，就算劑量設定鈕有移動。這可能代表針頭阻塞或是毀損。

設定劑量

確定劑量設定鈕已歸 0。

H. 旋轉劑量設定鈕至所需注射的劑量單位數。

前後轉動劑量設定鈕直到指示線指向正確的劑量位置。在轉動劑量設定鈕時，小心勿押到按鈕，以免胰島素流出。

您無法設定比剩餘量大的注射劑量。



△ 務必使用劑量設定鈕及劑量指示線來確認您設定的劑量。

△ 請勿計算注射筆的喀喀聲。若您選擇並注入錯誤的劑量，您的血糖值可能會過高或過低。請勿使用剩餘量指示刻度，這僅能告訴您筆中大約的胰島素剩餘量。

其他重要資訊

- △ 照護人員在處理丟棄針頭時務必非常小心以降低被針扎及交叉感染的風險。
- △ 小心丟棄已用完並以取下針頭的 FlexPen®。
- △ 請勿與其他人共用 Levemir® FlexPen®。這可能導致交叉感染。
- △ 請勿與他人共用注射筆，您的藥物可能對他人健康造成傷害。
- △ 將您的筆和針放在他人拿不到的地方，尤其是孩童。

保養

請謹慎使用您的 FlexPen®。若掉落、損壞或壓損，可能有胰島素漏出的風險，這會導致不正確的劑量，造成太高或太低的血糖值。

您可使用藥用棉籤清潔 FlexPen® 外緣。勿浸泡、清洗或潤滑，否則可能破壞注射筆。

FlexPen® 不可再充填。

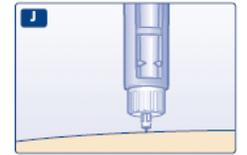
注射

依照醫師或護理人員指導的注射方法將針頭插入皮膚內。

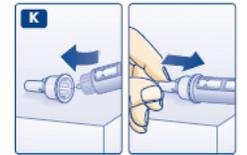
I. 將按鈕壓到底以注入胰島素直到 0 和劑量指示線對齊。請小心在注射時只可按壓按鈕。
旋轉劑量設定鈕並無法注射胰島素。



J. 注射後繼續將按鈕壓到底並將針頭持續停留於皮下至少 6 秒鐘。這將確保您注射到足夠的胰島素劑量。將針頭抽離皮膚，並放鬆按鈕的壓力。每次確保注射後，劑量設定鈕回到 0 的刻度。如果劑量設定鈕沒有回到 0 刻度，代表完整劑量尚未注射完，可能導致血糖過高。



K. 將針頭導入大針頭外蓋而不要觸碰到針頭內蓋。當針頭已經被遮蔽時，小心地將大針頭外蓋完全蓋回並且將針頭旋取下來。小心地丟棄針頭並將筆蓋蓋回您的 FlexPen®。



△ 每次注射後務必取下針頭，並且將未裝針頭的 FlexPen® 妥善儲存。這可降低汙染、感染、胰島素漏出、針頭阻塞和劑量不準的風險。

 每次注射前請務必確認排空。如果您沒有檢查排空，您可能會注射到太少或沒有注射到胰島素。這可能造成血糖值過高。