

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane, patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tresiba, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Tresiba, 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Tresiba, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tresiba, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 300 jednostek insuliny degludec w 3 ml roztworu. 1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny degludec* (odpowiadających 3,66 mg insuliny degludec).

Tresiba, 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 600 jednostek insuliny degludec w 3 ml roztworu. 1 ml roztworu zawiera 200 jednostek insuliny degludec* (odpowiadających 7,32 mg insuliny degludec).

Tresiba, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie
Jeden wkład zawiera 300 jednostek insuliny degludec w 3 ml roztworu. 1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny degludec* (odpowiadających 3,66 mg insuliny degludec).

*Otrzymywana w *Saccharomyces cerevisiae* w wyniku rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty, bezbarwny, obojętny roztwór.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt Tresiba jest insuliną bazową przeznaczoną do podskórnego podawania raz na dobę o dowolnej porze dnia, najlepiej o tej samej porze każdego dnia.

Siła działania analogów insuliny, w tym insuliny degludec, wyrażana jest w jednostkach (j.). Jedna (1) jednostka (j.) insuliny degludec odpowiada 1 jednostce międzynarodowej (j.m.) insuliny ludzkiej,

1 jednostce insuliny glargine (100 jednostek/ml) lub 1 jednostce insuliny detemir.

U pacjentów z cukrzycą typu 2, produkt leczniczy Tresiba może być stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu z doustnymi produktami przeciwcukrzycowymi, agonistami receptora GLP-1 i insuliną szybko działającą (bolus) (patrz punkt 5.1).

W cukrzycy typu 1 produkt leczniczy Tresiba jest stosowany w skojarzeniu z insuliną krótko i (lub) szybko działającą w celu pokrycia zapotrzebowania na insulinę posiłkową.

Produkt leczniczy Tresiba należy podawać zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta. Zaleca się optymalizację kontroli glikemii za pomocą dostosowania dawki na podstawie stężenia glukozy w osoczu mierzonej na czczo.

Tak, jak w przypadku wszystkich produktów insulinowych, dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie współistniejących chorób.

Tresiba 100 jednostek/ml i Tresiba 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

Produkt leczniczy Tresiba jest dostępny w dwóch stężeniach. Dla każdego stężenia odpowiednia dawka ustawiana jest w jednostkach. Stopnie zwiększania dawek są różne dla obu stężeń produktu leczniczego Tresiba.

- Dla produktu Tresiba 100 jednostek/ml, dawkę od 1 do 80 jednostek na wstrzyknięcie można ustawić w odstępie co jedną jednostkę.
- Dla produktu Tresiba 200 jednostek/ml, dawkę od 2 do 160 jednostek na wstrzyknięcie można ustawić w odstępie co dwie jednostki. Dawka jest zawarta w połowie objętości dawki insuliny bazowej 100 jednostek/ml.

Licznik dawki wskazuje ilość jednostek niezależnie od stężenia. Podczas zmiany stężenia leku **nie** należy przeliczać dawek.

Elastyczność czasu podawania dawki

W przypadkach, kiedy podanie leku o tej samej porze nie jest możliwe, produkt Tresiba umożliwia elastyczne dawkowanie (patrz punkt 5.1). Zawsze należy zapewnić co najmniej 8-godzinną przerwę pomiędzy wstrzyknięciami. Brak jest doświadczenia klinicznego dotyczącego elastyczności czasu podawania produktu leczniczego Tresiba u dzieci i młodzieży.

Pacjentom, którzy zapomnieli o przyjęciu dawki, zaleca się jak najszybsze jej przyjęcie, a następnie powrót do ustalonego harmonogramu podawania dawek.

Dawka inicjująca

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 10 jednostek, po czym dawki dostosowywane są indywidualnie.

Pacjenci z cukrzycą typu 1

Produkt leczniczy Tresiba powinien być stosowany raz na dobę jednocześnie z insuliną posiłkową i wymaga indywidualnego dostosowania dawki.

Zmiana stosowanych insulinowych produktów leczniczych

W czasie zmiany rodzaju insuliny i kilka tygodni po zmianie zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Może zaistnieć konieczność dostosowania dawek i czasu podawania równocześnie stosowanych szybko i krótko działających produktów insulinowych lub innego uzupełniającego leczenia przeciwcukrzycowego.

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Pacjenci z cukrzycą typu 2 zmieniający leczenie z podawanej raz na dobę insuliny bazowej, insuliny w schemacie baza-bolus lub mieszanek insulin na produkt leczniczy Tresiba mogą przeliczyć jednostki jeden do jednego, na podstawie poprzedniej dawki insuliny bazowej następnie dostosowując ją do indywidualnych potrzeb.

Zmniejszenie dawki o 20% w stosunku do poprzedniej dawki insuliny bazowej uwzględniające indywidualne dostosowanie dawki należy rozważyć podczas:

- zmiany na produkt leczniczy Tresiba z insuliny bazowej podawanej dwa razy na dobę,
- zmiany na produkt leczniczy Tresiba z insuliny glargine (300 jednostek/ml).

Pacjenci z cukrzycą typu 1

U pacjentów z cukrzycą typu 1 zmniejszenie dawki o 20% w stosunku do poprzedniej dawki insuliny bazowej lub bazowego składnika podawanego w ciągłym podskórnym wlewie insuliny, powinno być rozważone z uwzględnieniem indywidualnej odpowiedzi glikemicznej.

Stosowanie produktu Tresiba w skojarzeniu z agonistami receptora GLP-1 u pacjentów z cukrzycą typu 2

W przypadku dodawania produktu Tresiba do leczenia agonistami receptora GLP-1 zalecana początkowa dawka dobową wynosi 10 jednostek, po czym dawki dostosowywane są indywidualnie.

W przypadku dodawania agonisty receptora GLP-1 do leczenia produktem Tresiba zaleca się zmniejszenie dawki produktu Tresiba o 20% w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

Produkt leczniczy Tresiba może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku. Zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki insuliny do indywidualnych potrzeb (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Produkt leczniczy Tresiba może być stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki insuliny do indywidualnych potrzeb (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Tresiba może być stosowana u młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia (patrz punkt 5.1). Podczas zmiany leczenia z insuliny bazowej na produkt leczniczy Tresiba należy rozważyć zmniejszenie dawki insuliny bazowej i bolusowej, w zależności od indywidualnych potrzeb, w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tresiba należy podawać wyłącznie podskórnym.

Produktu leczniczego Tresiba nie wolno podawać dożylnie, gdyż może to spowodować ciężką hipoglikemię.

Produktu leczniczego Tresiba nie wolno podawać domięśniowo, gdyż może to wpłynąć na wchłanianie.

Produktu leczniczego Tresiba nie wolno stosować w pompach insulinowych.

Produkt leczniczy Tresiba należy podawać podskórnie wykonując wstrzyknięcie w udo, ramię lub powłoki jamy brzusznej. W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii, miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru.

Tresiba 100 jednostek/ml i Tresiba 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

Produkt leczniczy Tresiba w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu (FlexTouch) przeznaczony jest do stosowania z igłami do wstrzykiwań NovoFine lub NovoTwist.

- Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz 100 jednostek/ml dostarcza od 1 do 80 jednostek w odstępach co 1 jednostkę.
- Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz 200 jednostek/ml dostarcza od 2 do 160 jednostek w odstępach co 2 jednostki.

Tresiba, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Produkt leczniczy Tresiba we wkładzie (Penfill) przeznaczony jest do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami do wstrzykiwań NovoFine lub NovoTwist.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipoglikemia

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny mogą prowadzić do hipoglikemii.

Hipoglikemia może wystąpić, jeśli dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę (patrz punkty 4.5, 4.8 i 4.9).

U dzieci należy ostrożnie dostosowywać dawki insuliny (szczególnie w schemacie baza-bolus) do spożywanych posiłków i aktywności fizycznej, w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii. U pacjentów, u których kontrola glikemii znacznie poprawiła się (np. w wyniku intensywnej insulinoterapii), mogą zmieniać się typowe dla nich objawy zapowiadające hipoglikemię, o czym muszą zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Równocześnie występujące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe, zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub choroby mające wpływ na nadnercza, przysadkę lub tarczycę mogą powodować konieczność zmiany dawki insuliny.

Tak, jak w przypadku innych insulin bazowych, przedłużone działanie produktu leczniczego Tresiba może opóźnić ustąpienie hipoglikemii.

Hiperglikemia

W przypadku ciężkiej hiperglikemii zaleca się podawanie szybko działającej insuliny.

Nieodpowiednie dawkowanie i (lub) przerwanie leczenia u pacjentów wymagających podawania insuliny może prowadzić do hiperglikemii i ewentualnie do cukrzycowej kwasicy ketonowej. Ponadto, choroby współistniejące, zwłaszcza zakażenia, mogą doprowadzić do hiperglikemii i zwiększenia zapotrzebowania na insulinę.

Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii rozwijają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni. Są to: wzmożone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach i utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu. W cukrzycy

typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.

Zmiana stosowanych insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu, rodzaju lub wytwórcy insuliny musi odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza i może spowodować konieczność zmiany dawki.

Stosowanie pioglitazonu w skojarzeniu z insulinowymi produktami leczniczymi

Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem leczniczym Tresiba. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, należy obserwować, czy u pacjentów pojawiają się przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

Zaburzenia narządu wzroku

Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z czasowym nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy powolna poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

Unikanie błędów w leczeniu

Aby uniknąć pomylenia dwóch stężeń produktu leczniczego Tresiba, jak również innych produktów insulinowych, pacjenci muszą zostać poinformowani o konieczności sprawdzania etykiety insuliny przed każdym wstrzyknięciem.

Pacjenci muszą sprawdzić nastawione jednostki na liczniku dawki wstrzykiwacza. Aby pacjenci mogli samodzielnie wstrzykiwać lek, muszą być w stanie samodzielnie odczytać licznik dawki na wstrzykiwaczu. Pacjenci niewidomi lub niedowidzący muszą być poinformowani o konieczności uzyskania pomocy osoby dobrze widzącej, przeszkolonej w zakresie posługiwania się wstrzykiwaczem insuliny.

Przeciwciała skierowane przeciwko insulinie

Podawanie insuliny może spowodować powstanie przeciwciał skierowanych przeciwko insulinie. W rzadkich przypadkach obecność takich przeciwciał może wymagać dostosowania dawki insuliny w celu zmniejszenia skłonności do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Zapotrzebowanie na insulinę mogą zmniejszać następujące leki:

doustne leki przeciwcukrzycowe, agoniści receptora GLP-1, inhibitory monoamino oksydazy (IMAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Zapotrzebowanie na insulinę mogą zwiększać następujące leki:

doustne środki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, leki sympatykomimetyczne, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Oktreotyd i lanreotyd mogą zarówno zmniejszać jak i zwiększać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tresiba u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały różnicy w działaniu embriotoksycznym i teratogennym między insuliną degludec a insuliną ludzką.

Zwykle w okresie ciąży lub jej planowania u pacjentek z cukrzycą zalecana jest wzmożona kontrola i monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Po porodzie zapotrzebowanie na insulinę zazwyczaj gwałtownie wraca do poziomu sprzed okresu ciąży.

Karmienie piersią

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tresiba w okresie karmienia piersią. U szczurów insulina degludec była wydzielana do mleka; stężenie w mleku było mniejsze niż w osoczu.

Nie wiadomo, czy insulina degludec przenika do mleka ludzkiego. Nie przewiduje się wpływu na metabolizm u noworodków i (lub) dzieci karmionych piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach z zastosowaniem insuliny degludec nie wykazały niepożądanego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku wystąpienia hipoglikemii może dojść do zaburzenia koncentracji i zwolnienia czasu reakcji, co może stanowić ryzyko w sytuacjach, kiedy zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn).

Pacjenci muszą zostać poinformowani o sposobie zapobiegania hipoglikemii podczas kierowania pojazdami. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są słabo nasilone albo nie występują lub, u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy dokładnie rozważyć, czy możliwe jest prowadzenie pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia (patrz poniżej w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych z badań klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z Klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości

są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Rzadko</i> – nadwrażliwość
	<i>Rzadko</i> – pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Bardzo często</i> – hipoglikemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Niezbyt często</i> – lipodystrofia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Często</i> – reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	<i>Niezbyt często</i> – obrzęk obwodowy

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia układu immunologicznego

Produkty insulinowe mogą powodować reakcje uczuleniowe. Natychmiastowe reakcje uczuleniowe na samą insulinę lub substancje pomocnicze mogą stanowić zagrożenie życia.

Po zastosowaniu produktu leczniczego Tresiba rzadko występowała nadwrażliwość (objawiająca się obrzękiem języka i warg, biegunką, nudnościami, uczuciem zmęczenia i swędzeniem) oraz pokrzywka.

Hipoglikemia

Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet do śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, znużenie, pobudzenie nerwowe lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenia koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

Lipodystrofia

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia. Ciągła zmiana miejsca w obrębie danego obszaru wstrzyknięcia może zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwiak, ból, krwawienie, rumień, guzki, obrzęk, przebarwienia, świąd, uczucie ciepła i zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia) pojawiały się u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tresiba. Reakcje te są zwykle łagodne i przemijające oraz ustępują zazwyczaj w czasie trwania leczenia.

Dzieci i młodzież

W celu badania właściwości farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2) produkt leczniczy Tresiba stosowano u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność produktu leczniczego Tresiba zostały wykazane w długoterminowym badaniu, przeprowadzonym wśród dzieci w wieku powyżej 1. roku życia do poniżej 18 lat. Częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych wśród dzieci nie wykazują różnic w stosunku do doświadczenia wynikającego ze stosowania produktu w populacji ogólnej (patrz punkt 5.1).

Inne szczególne grupy pacjentów

Na podstawie informacji pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V”.

4.9 Przedawkowanie

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do przedawkowania. Hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli pacjent przyjmuje zbyt dużą dawkę insuliny w stosunku do zapotrzebowania pacjenta.

- Łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub innych produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające glukozę.
- Ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent nie jest w stanie sam sobie pomóc, może być leczona glukagonem (0,5 do 1 mg) podanym domięśniowo lub podskórnie przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez pracownika służby zdrowia. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w ciągu 10 do 15 minut po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długodziałające. Kod ATC: A10AE06.

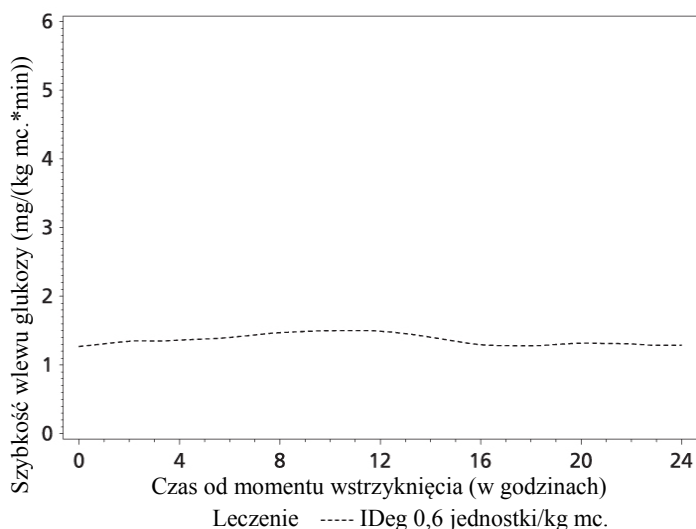
Mechanizm działania

Insulina degludec wiąże się swoiście z ludzkimi receptorami insuliny i daje ten sam efekt farmakologiczny co insulina ludzka.

Działanie insuliny polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych ułatwiając wychwyty glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby.

Działanie farmakodynamiczne

Insulina bazowa Tresiba po wstrzyknięciu podskórnym tworzy rozpuszczalne multiheksamery, przez co powstaje źródło, z którego insulina degludec jest nieprzerwanie i powoli wchłaniana do krwiobiegu. Daje to jednolite i stabilne zmniejszenie stężenia glukozy za pomocą produktu leczniczego Tresiba (patrz rysunek 1). W 24-godzinnym okresie po podaniu raz na dobę zmniejszenie stężenia glukozy produktem leczniczym Tresiba w przeciwieństwie do insuliny glargine było równo rozłożone pomiędzy pierwszymi i drugimi 12 godzinami ($AUC_{GIR,0-12h,SS}/AUC_{GIR,suma,SS} = 0,5$).



Rysunek 1 Profil szybkości wlewu glukozy, zrównoważony stan równowagi dynamicznej - średni profil 0-24 h - IDeg 100 jednostek/ml 0,6 jednostki/kg mc. - badanie 1987.

Czas działania produktu leczniczego Tresiba przekracza 42 godziny w zakresie dawek terapeutycznych.

Stan równowagi jest osiągnięty po 2–3 dniach podawania.

W stanie równowagi insulina degludec zmniejsza stężenie glukozy wykazując czterokrotnie mniejszą dobową zmienność w odniesieniu do współczynnika zmienności (CV) efektu zmniejszenia stężenia glukozy podczas 0–24 godzin ($AUC_{GIR,\tau,SS}$) oraz 2–24 godzin ($AUC_{GIR2-24h,SS}$) w porównaniu z insuliną glargine, patrz Tabela 1.

Tabela 1 Dobowa zmienność wewnątrzgrupowa zmniejszenia stężenia glukozy po zastosowaniu produktu leczniczego Tresiba i insuliny glargine (100 jednostek/ml) w stanie równowagi u pacjentów z cukrzycą typu 1

	Insulina degludec (N26) (CV%)	Insulina glargine (100 jednostek/ml) (N27) (CV%)
Dobowa zmienność efektu zmniejszenia glukozy w odstępie jednej dawki ($AUC_{GIR,\tau,SS}$)	20	82
Dobowa zmienność efektu zmniejszenia stężenia glukozy od 2 do 24 godz. ($AUC_{GIR2-24h,SS}$)	22	92

CV: wewnątrzgrupowy współczynnik zmienności w %

SS: stan równowagi

$AUC_{GIR,2-24h}$: efekt metaboliczny w ostatnich 22 godzinach odstępu między dawkami (tj. bez dożylnego podawania insuliny w fazie wstępnej klamry metabolicznej)

Całkowite zmniejszenie stężenia glukozy po zastosowaniu produktu leczniczego Tresiba rośnie liniowo wraz ze zwiększeniem dawek.

Całkowite zmniejszenie stężenia glukozy jest porównywalne po podaniu takich samych dawek produktu leczniczego Tresiba 100 jednostek/ml i 200 jednostek/ml.

Nie ma klinicznie istotnej różnicy w farmakodynamice produktu leczniczego Tresiba u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych dorosłych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono 11 międzynarodowych, kontrolowanych, otwartych, randomizowanych, z grupami równoległymi, prowadzonych do osiągnięcia zakładanego celu badań klinicznych trwających 26 lub 52 tygodnie, w których 4275 pacjentom podawano produkt leczniczy Tresiba (1102 z cukrzycą typu 1 i 3173 z cukrzycą typu 2).

Działanie produktu leczniczego Tresiba zostało zbadane w otwartych badaniach klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 (Tabela 3), pacjentów nieprzyjmujących wcześniej insuliny (rozpoczęcie leczenia insuliną w cukrzycy typu 2, Tabela 4) oraz u pacjentów wcześniej przyjmujących insulinę (intensyfikacja leczenia insuliną w cukrzycy typu 2, Tabela 5), zarówno przy stałym jak i zmiennym czasie podawania leku (Tabela 6). Potwierdzono, że obniżenie HbA_{1c} od punktu wyjściowego do zakończenia badania, było równoważne we wszystkich badaniach w odniesieniu do wszystkich produktów porównywanych (insulina detemir i insulina glargine (100 jednostek/ml)). O ile poprawa HbA_{1c} była równoważna w porównaniu do innych produktów insulinowych, produkt leczniczy Tresiba był statystycznie istotnie lepszy w obniżaniu poziomu HbA_{1c} w stosunku do sitagliptyny (Tabela 5).

W prospektywnie planowanej metaanalizie obejmującej siedem otwartych badań prowadzonych do osiągnięcia zakładanego celu u pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2 produkt leczniczy Tresiba okazał się lepszy pod względem mniejszej liczby potwierdzonych epizodów hipoglikemii wynikającej z leczenia (na podstawie poprawy w cukrzycy typu 2, patrz Tabela 2) i nocnych potwierdzonych hipoglikemii w porównaniu z insuliną glargine (100 jednostek/ml) (podawanej zgodnie ze wskazaniem). Zmniejszenie liczby hipoglikemii zostało osiągnięte przy mniejszym średnim stężeniu glukozy w osoczu podczas podawania produktu leczniczego Tresiba niż podczas podawania insuliny glargine.

Tabela 2 Wyniki metaanalizy hipoglikemii

Szacowany współczynnik ryzyka (insulina degludec/insulina glargine)	Potwierdzona hipoglikemia ^a	
	Suma	Nocna
Cukrzyca typu 1 + typu 2 (łącznie)	0,91*	0,74*
Okres badania ^b	0,84*	0,68*
Pacjenci geriatryczni ≥65 lat	0,82	0,65*
Cukrzyca typu 1	1,10	0,83
Okres badania ^b	1,02	0,75*
Cukrzyca typu 2	0,83*	0,68*
Okres badania ^b	0,75*	0,62*
Tylko leczenie bazowe u wcześniej nieleczonych insuliną	0,83*	0,64*

*Statystycznie istotne ^a Potwierdzoną hipoglikemię zdefiniowano jako epizody potwierdzone na podstawie stężenia glukozy w osoczu <3,1 mmol/l lub na podstawie konieczności udzielenia pomocy pacjentowi. Nocną potwierdzoną hipoglikemię zdefiniowano jako epizody między północą a 6 rano. ^b Epizody od 16. tygodnia.

Nie stwierdzono występowania istotnie klinicznego wytwarzania przeciwciał przeciwko insulinie w wyniku długotrwałego leczenia produktem leczniczym Tresiba.

Tabela 3 Wyniki pochodzące z otwartych badań klinicznych dotyczących cukrzycy typu 1

	52 tygodnie leczenia		26 tygodni leczenia	
	Tresiba ¹	Insulina glargine (100 jednostek/ml) ¹	Tresiba ¹	Insulina detemir ¹
N	472	157	302	153
HbA_{1c} (%)				
Koniec badania	7,3	7,3	7,3	7,3
Średnia zmiana	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	Różnica: -0,01 [-0,14; 0,11]		Różnica: -0,09[-0,23; 0,05]	
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)				
Koniec badania	7,8	8,3	7,3	8,9
Średnia zmiana	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	Różnica: -0,33 [-1,03; 0,36]		Różnica: -1,66 [-2,37; -0,95]	
Wskaźnik hipoglikemii (na pacjento-rok ekspozycji)				
Ciężka	0,21	0,16	0,31	0,39
Potwierdzona ²	42,54	40,18	45,83	45,69
	Stosunek: 1,07 [0,89; 1,28]		Stosunek: 0,98 [0,80; 1,20]	
Nocna potwierdzona ²	4,41	5,86	4,14	5,93
	Stosunek: 0,75 [0,59; 0,96]		Stosunek: 0,66 [0,49; 0,88]	

1 Schemat raz na dobę + insulina aspart w celu pokrycia zapotrzebowania na insulinę posiłkową.

2 Potwierdzoną hipoglikemię zdefiniowano jako epizody potwierdzone na podstawie stężenia glukozy w osoczu <3,1 mmol/l lub na podstawie konieczności udzielenia pomocy pacjentowi. Nocną potwierdzoną hipoglikemię zdefiniowano jako epizody między północą a 6 rano.

Tabela 4 Wyniki pochodzące z otwartych badań klinicznych dotyczących cukrzycy typu 2 u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej insuliny (rozpoczęcie leczenia insuliną)

	52 tygodnie leczenia		26 tygodni leczenia	
	Tresiba ¹	Insulina glargine (100 jednostek/ml) ¹	Tresiba ¹	Insulina glargine (100 jednostek/ml) ¹
N	773	257	228	229
HbA_{1c} (%)				
Koniec badania	7,1	7,0	7,0	6,9
Średnia zmiana	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
	<i>Różnica: 0,09 [-0,04; 0,22]</i>		<i>Różnica: 0,04 [-0,11; 0,19]</i>	
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)				
Koniec badania	5,9	6,4	5,9	6,3
Średnia zmiana	-3,76	-3,30	-3,70	-3,38
	<i>Różnica: -0,43 [-0,74; -0,13]</i>		<i>Różnica: -0,42 [-0,78; -0,06]</i>	
Wskaźnik hipoglikemii (na pacjento-rok ekspozycji)				
Ciężka	0	0,02	0	0
Potwierdzona ²	1,52	1,85	1,22	1,42
	<i>Stosunek: 0,82 [0,64; 1,04]</i>		<i>Stosunek: 0,86 [0,58; 1,28]</i>	
Nocna potwierdzona ²	0,25	0,39	0,18	0,28
	<i>Stosunek: 0,64 [0,42; 0,98]</i>		<i>Stosunek: 0,64 [0,30; 1,37]</i>	

1 Schemat raz na dobę + metformina ± inhibitor DPP-IV.

2 Potwierdzoną hipoglikemię zdefiniowano jako epizody potwierdzone na podstawie stężenia glukozy w osoczu <3,1 mmol/l lub na podstawie konieczności udzielenia pomocy pacjentowi. Nocną potwierdzoną hipoglikemię zdefiniowano jako epizody między północą a 6 rano.

Tabela 5 Wyniki pochodzące z otwartych badań klinicznych dotyczących cukrzycy typu 2 – po lewej - u pacjentów wcześniej przyjmujących insulinę bazową, po prawej - u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej insuliny

	52 tygodnie leczenia		26 tygodni leczenia	
	Tresiba ¹	Insulina glargine (100 jednostek/ml) ¹	Tresiba ²	Sitagliptyna ²
N	744	248	225	222
HbA_{1c} (%)				
Koniec badania	7,1	7,1	7,2	7,7
Średnia zmiana	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
	<i>Różnica: 0,08 [-0,05; 0,21]</i>		<i>Różnica: -0,43 [-0,61; -0,24]</i>	
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)				
Koniec badania	6,8	7,1	6,2	8,5
Średnia zmiana	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	<i>Różnica: -0,29 [-0,65; 0,06]</i>		<i>Różnica: -2,17 [-2,59; -1,74]</i>	
Wskaźnik hipoglikemii (na pacjento-rok ekspozycji)				
Ciężka hipoglikemia	0,06	0,05	0,01	0
Potwierdzona ³	11,09	13,63	3,07	1,26
	<i>Stosunek: 0,82 [0,69; 0,99]</i>		<i>Stosunek: 3,81 [2,40; 6,05]</i>	
Nocna potwierdzona ³	1,39	1,84	0,52	0,30
	<i>Stosunek: 0,75 [0,58; 0,99]</i>		<i>Stosunek: 1,93 [0,90; 4,10]</i>	

1 Schemat raz na dobę + insulina aspart w celu pokrycia zapotrzebowania na insulinę posiłkową ± metformina ± pioglitazon

2 Schemat raz na dobę ± metformina SU/glinidy ± pioglitazon

3 Potwierdzoną hipoglikemię zdefiniowano jako epizody potwierdzone na podstawie stężenia glukozy w osoczu <3,1 mmol/l lub na podstawie konieczności udzielenia pomocy pacjentowi. Nocną potwierdzoną hipoglikemię zdefiniowano jako epizody między północą a 6 rano.

Tabela 6 Wyniki pochodzące z otwartego badania klinicznego dotyczącego zmiennego czasu podawania produktu Tresiba w cukrzycy typu 2

	26 tygodni leczenia		
	Tresiba ¹	Tresiba Flex ²	Insulina glargine (100 jednostek/ml) ³
N	228	229	230
HbA_{1c} (%)			
Koniec badania	7,3	7,2	7,1

Średnia zmiana	-1,07 <i>Różnica: -0,13 [-0,29; 0,03]⁵</i>	-1,28	-1,26 <i>Różnica: 0,04 [-0,12; 0,20]</i>
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)			
Koniec badania	5,8	5,8	6,2
Średnia zmiana od punktu wyjściowego	-2,91 <i>Różnica: -0,05 [-0,45; 0,35]⁵</i>	-3,15	-2,78 <i>Różnica: -0,42 [-0,82; -0,02]</i>
Wskaźnik hipoglikemii (na pacjento-rok ekspozycji)			
Ciężka	0,02	0,02	0,02
Potwierdzona ⁴	3,63 <i>Stosunek: 1,10 [0,79; 1,52]⁶</i>	3,64	3,48 <i>Stosunek: 1,03 [0,75; 1,40]</i>
Nocna potwierdzona ⁴	0,56 <i>Stosunek: 1,18 [0,66; 2,12]⁶</i>	0,63	0,75 <i>Stosunek: 0,77 [0,44; 1,35]</i>

1 Schemat raz na dobę (z głównym posiłkiem wieczorem) + jeden lub dwa z następujących doustnych środków przeciwcukrzycowych: SU, metformina lub inhibitor DPP-4.

2 Elastyczny schemat podawania raz na dobę (odstęp ok. 8-40 godzin między dawkami) + jeden lub dwa z następujących doustnych środków przeciwcukrzycowych: SU, metformina lub inhibitor DPP-4.

3 Schemat raz na dobę + jeden lub dwa z następujących doustnych środków przeciwcukrzycowych: SU, metformina lub inhibitor DPP-4.

4 Potwierdzoną hipoglikemię zdefiniowano jako epizody potwierdzone na podstawie stężenia glukozy w osoczu <3,1 mmol/l lub na podstawie konieczności udzielenia pomocy pacjentowi. Nocną potwierdzoną hipoglikemię zdefiniowano jako epizody między północą a 6 rano.

5 Różnica dla produktu leczniczego Tresiba Flex – Tresiba

6 Stosunek dla produktu leczniczego Tresiba Flex/Tresiba

W 104-tygodniowym badaniu klinicznym, 57% pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych produktem Tresiba (insuliną degludec) w skojarzeniu z metforminą osiągnęło docelową wartość HbA_{1c} <7,0%. Pozostali pacjenci zostali włączeni do 26-tygodniowego, otwartego, randomizowanego badania oceniającego skojarzone leczenie z liraglutylem lub pojedynczą dawką insuliny aspart (przyjmowanej z największym posiłkiem). W grupie otrzymującej insulinę degludec w skojarzeniu z liraglutylem, dawka insuliny została zmniejszona o 20% w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii. Dodanie liraglutylu skutkowało statystycznie istotnym zmniejszeniem stężenia HbA_{1c} (-0,73 % dla liraglutylu w porównaniu do -0,40% dla komparatora, szacunkowe średnie) oraz masy ciała (-3,03 w porównaniu do 0,72 kg, szacunkowe średnie). Częstość występowania hipoglikemii (na pacjento-rok ekspozycji) była statystycznie istotnie niższa po dodaniu liraglutylu niż po dodaniu pojedynczej dawki insuliny aspart (1,0 w porównaniu do 8,15; współczynnik: 0,13; 95% CI: od 0,08 do 0,21).

Ponadto, przeprowadzono dwa 64-tygodniowe, kontrolowane, podwójnie zaślepienie, randomizowane, w układzie naprzemiennym, prowadzone do osiągnięcia zakładanego celu badania kliniczne z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 (501 pacjentów) lub typu 2 (721 pacjentów), u których występował przynajmniej jeden czynnik ryzyka hipoglikemii. Pacjenci zostali zrandomizowani do grupy leczonej produktem Tresiba lub insuliną glargine (100 jednostek/ml), a następnie leczenie pacjentów przebiegało w układzie naprzemiennym. Badania oceniały wskaźnik wystąpienia hipoglikemii podczas leczenia produktem Tresiba w porównaniu do leczenia insuliną glargine (100 jednostek/ml) (Tabela 7).

Tabela 7 Wyniki pochodzące z podwójnie zaślepionych, prowadzonych w układzie naprzemiennym badań klinicznych w cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2

	Cukrzyca typu 1		Cukrzyca typu 2	
	Tresiba ¹	Insulina glargine (100 jednostek/ml) ¹	Tresiba ²	Insulina glargine (100 jednostek/ml) ²
N	501		721	
HbA_{1c} (%)				
Punkt wyjściowy	7,6		7,6	
Koniec leczenia	6,9	6,9	7,1	7,0
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)				
Punkt wyjściowy	9,4		7,6	
Koniec leczenia	7,5	8,4	6,0	6,1
Wskaźnik ciężkiej hipoglikemii³				
Okres badania ⁴	0,69 <i>Stosunek: 0,65 [0,48; 0,89]</i>	0,92	0,05 <i>Stosunek: 0,54 [0,21; 1,42]</i>	0,09
Wskaźnik ciężkiej lub objawowej hipoglikemii potwierdzonej na podstawie stężenia glukozy we krwi^{3,5}				
Okres badania ⁴	22,01 <i>Stosunek: 0,89 [0,85; 0,94]</i>	24,63	1,86 <i>Stosunek: 0,70 [0,61; 0,80]</i>	2,65
Wskaźnik ciężkiej lub objawowej nocnej hipoglikemii potwierdzonej na podstawie stężenia glukozy we krwi^{3,5}				
Okres badania ⁴	2,77	4,29	0,55	0,94

	<i>Stosunek: 0,64 [0,56; 0,73]</i>	<i>Stosunek: 0,58 [0,46; 0,74]</i>
--	------------------------------------	------------------------------------

1 Schemat raz na dobę + insulina aspart w celu pokrycia zapotrzebowania na insulinę posiłkową.

2 Schemat raz na dobę ± doustne leki przeciwcukrzycowe (dowolne skojarzone leczenie z metforminą, inhibitorem dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), inhibitorem alfa-glukozydazy, tiazolidinedionami oraz inhibitorem sodowo-glukozowego kotransportera-2).

3 Na pacjento-rok ekspozycji.

4 Epizody pojawiające się od 16 tygodnia w każdym z okresów leczenia

5 Objawowa hipoglikemia potwierdzona na podstawie stężenia glukozy we krwi („blood glucose”, BG) zdefiniowano jako epizody potwierdzone na podstawie stężenia glukozy w osoczu <3,1 mmol/l z objawami odpowiadającymi hipoglikemii. Nocną potwierdzoną hipoglikemiją zdefiniowano jako epizody między północą a 6 rano.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tresiba dla:

- noworodków i niemowląt w wieku od urodzenia do 12 miesięcy z cukrzycą typu 1 i dzieci w wieku od urodzenia do 10 lat z cukrzycą typu 2, pod warunkiem, że choroba lub stan, do leczenia którego przeznaczony jest konkretny produkt leczniczy, nie wystąpił w określonej podgrupie dzieci (patrz punkt 4.2, który zawiera informacje na temat zastosowań w pediatrii);

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Tresiba badano w 26-tygodniowym, kontrolowanym, randomizowanym w stosunku 1:1 badaniu klinicznym, przeprowadzonym wśród dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 (liczba pacjentów, n=350) i przedłużonym o kolejne 26 tygodni (n=280). Produkt leczniczy Tresiba stosowano u 43 dzieci w wieku od 1 do 5 lat, 70 dzieci w wieku od 6 do 11 lat oraz 61 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat. Podawanie produktu leczniczego Tresiba raz na dobę spowodowało podobne obniżenie HbA_{1c} w 52. tygodniu oraz większe obniżenie glikemii na czczo w stosunku do wartości wyjściowej, w porównaniu do leku porównawczego, insuliny detemir podawanej raz lub dwa razy na dobę. Wyniki te osiągnięto po obniżeniu o 30% dawki dobowej produktu leczniczego Tresiba w stosunku do insuliny detemir. Częstość występowania (na pacjento-rok ekspozycji) ciężkiej hipoglikemii (definicja ISPAD; 0,51 w porównaniu do 0,33), potwierdzonej hipoglikemii (57,71 w porównaniu do 54,05) oraz nocnej potwierdzonej hipoglikemii (6,03 w porównaniu do 7,60) była porównywalna dla produktu leczniczego Tresiba i insuliny detemir. W obu grupach terapeutycznych, u dzieci w wieku od 6 do 11 lat stwierdzono większy wskaźnik potwierdzonej hipoglikemii niż w innych grupach wiekowych. Wśród dzieci w wieku od 6 do 11 lat leczonych produktem leczniczym Tresiba stwierdzono większy wskaźnik ciężkiej hipoglikemii. Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii z ketozą była znacząco niższa w grupie leczonej produktem leczniczym Tresiba, w porównaniu do grupy leczonej insuliną detemir (0,68 i 1,09, odpowiednio). Nie odnotowano kwestii bezpieczeństwa dotyczących produktu leczniczego Tresiba w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych i standardowych parametrów bezpieczeństwa. Rozwój przeciwciał był niewielki i nie miał znaczenia klinicznego. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u nastoletnich pacjentów z cukrzycą typu 2 zostały ekstrapolowane z danych dotyczących młodzieży i dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Uzyskane wyniki uzasadniają stosowanie produktu leczniczego Tresiba u nastoletnich pacjentów z cukrzycą typu 2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wstrzyknięciu podskórnym formowane są rozpuszczalne i stabilne multiheksamery, tworzące źródło insuliny w tkance podskórnej. Monomery insuliny degludec stopniowo oddzielają się od multiheksamerów, co powoduje powolne i ciągłe dostarczanie insuliny degludec do krwiobiegu.

Osiągnięcie stanu równowagi dynamicznej w osoczu następuje po 2–3 dniach podawania produktu leczniczego Tresiba raz na dobę.

Przy podawaniu raz na dobę w czasie 24-godzin stężenie insuliny degludec było równo rozłożone w pierwszych i drugich 12 godzinach. Stosunek między AUC_{GIR,0-12h,SS} i AUC_{GIR,t,SS} wynosił 0,5.

Dystrybucja

Powinowactwo insuliny degludec do albuminy surowicy odpowiada wiązaniu białek osocza >99% w ludzkim osoczu.

Metabolizm

Rozpad insuliny degludec przebiega podobnie do rozpadu insuliny ludzkiej; wszystkie powstające metabolity są nieaktywne.

Eliminacja

Okres półtrwania produktu leczniczego Tresiba po podaniu pod skórę zależy od szybkości wchłaniania z tkanki podskórnej. Okres półtrwania produktu leczniczego Tresiba wynosi 25 godzin niezależnie od dawki.

Liniowość

Obserwuje się proporcjonalną całkowitą ekspozycję po podaniu podskórnym w zakresie dawek terapeutycznych. W bezpośrednim porównaniu wymagania biorównoważności są spełnione dla produktu leczniczego Tresiba 100 jednostek/ml oraz Tresiba 200 jednostek/ml (na podstawie $AUC_{IDeg,\tau,SS}$ oraz $C_{maks.,IDeg,SS}$).

Płeć

Nie zaobserwowano różnic we właściwościach farmakokinetycznych produktu leczniczego Tresiba w zależności od płci.

Podeszły wiek, rasa, zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie zaobserwowano różnic we właściwościach farmakokinetycznych insuliny degludec między pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi dorosłymi, między pacjentami różnych ras oraz między pacjentami z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby a osobami zdrowymi.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne insuliny degludec u dzieci (1–11 lat) i młodzieży (12–18 lat) po osiągnięciu stanu równowagi były równoważne z tymi zaobserwowanymi u dorosłych z cukrzycą typu 1. Całkowita ekspozycja po podaniu jednej dawki była jednakże większa u dzieci i młodzieży niż u dorosłych z cukrzycą typu 1.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają zagrożeń dla człowieka.

Stosunek potencjału mitogenicznego do metabolicznego dla insuliny degludec jest podobny jak dla insuliny ludzkiej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol
Metakrezol
Fenol

Octan cynku
Kwas solny (do dostosowania pH)
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Substancje dodawane do produktu leczniczego Tresiba mogą spowodować rozkład insuliny degludec.

Nie wolno dodawać produktu leczniczego Tresiba do płynów infuzyjnych.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Tresiba, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

Po pierwszym otwarciu: przechowywać przez maksymalnie 8 tygodni. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Można przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Tresiba, 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

Po pierwszym otwarciu: przechowywać przez maksymalnie 8 tygodni. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Można przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Tresiba, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Po pierwszym otwarciu: przechowywać przez maksymalnie 8 tygodni. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Tresiba, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

Przed pierwszym użyciem

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem, nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

Podczas stosowania lub doraźny zapas

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Można przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

W celu ochrony przed światłem, nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

Tresiba, 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

Przed pierwszym użyciem

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem, nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

Podczas stosowania lub doraźny zapas

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Można przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

W celu ochrony przed światłem, nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

Tresiba, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Przed pierwszym użyciem

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.

Nie zamrażać.

Podczas stosowania lub doraźny zapas

Nie przechowywać w lodówce. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać wkłady w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tresiba, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
3 ml roztworu we wkładzie (szkło typu 1) wyposażonym w tłok (halobutyl) i korek (halobutyl/poliizopren) w wielodawkowym, jednorazowym fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu wykonanym z polipropylenu.

Wielkości opakowań: 1 (z igłami lub bez), 5 (bez igieł) i opakowanie zbiorcze zawierające 10 (2 opakowania po 5) (bez igieł) fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Tresiba, 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
3 ml roztworu we wkładzie (szkło typu 1) wyposażonym w tłok (halobutyl) i korek (halobutyl/poliizopren) w wielodawkowym, jednorazowym fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu wykonanym z polipropylenu.

Wielkości opakowań: 1 (z igłami lub bez), 2 (bez igieł), 3 (bez igieł) i opakowanie zbiorcze zawierające 6 (2 opakowania po 3) (bez igieł) fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Tresiba, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie
3 ml roztworu we wkładzie (szkło typu 1) wyposażonym w tłok (halobutyl) i korek (halobutyl/poliizopren) w kartonowym opakowaniu.

Wielkości opakowań: 5 i 10 wkładów.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Tresiba, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz (FlexTouch) przeznaczony jest do stosowania z igłami do wstrzykiwań NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm.
Dostarcza od 1 do 80 jednostek w odstępie co 1 jednostkę. Należy przestrzegać szczegółowych instrukcji stosowania dołączonych do fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza.

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz (FlexTouch) może być stosowany tylko przez jedną osobę.
Nie wolno ponownie napełniać fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Tresiba, jeśli roztwór nie jest przejrzysty i bezbarwny.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Tresiba, jeśli był on zamrożony.

Pacjent powinien wyrzucić igłę po każdym wstrzyknięciu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania, patrz ulotka dla pacjenta.

Tresiba, 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz (FlexTouch) przeznaczony jest do stosowania z igłami do wstrzykiwań NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm.
Dostarcza od 2 do 160 jednostek w odstępach co 2 jednostki. Należy przestrzegać szczegółowych instrukcji stosowania dołączonych do fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza.

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz (FlexTouch) może być stosowany tylko przez jedną osobę. Nie wolno ponownie napełniać fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Tresiba, jeśli roztwór nie jest przejrzysty i bezbarwny.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Tresiba, jeśli był on zamrożony.

Pacjent powinien wyrzucić igłę po każdym wstrzyknięciu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania, patrz ulotka dla pacjenta.

Tresiba, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Wkład (Penfill) jest przeznaczony do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk (urządzenia do wielokrotnego stosowania, niedołączone do opakowania) i igłami do wstrzykiwań NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm. Należy przestrzegać szczegółowych instrukcji stosowania dołączonych do opakowania systemu do podawania insuliny.

Wkład (Penfill) może być stosowany tylko przez jedną osobę. Nie wolno ponownie napełniać wkładu.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Tresiba, jeśli roztwór nie jest przejrzysty i bezbarwny.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Tresiba, jeśli był on zamrożony.

Pacjent powinien wyrzucić igłę po każdym wstrzyknięciu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania, patrz ulotka dla pacjenta.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tresiba, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
EU/1/12/807/001
EU/1/12/807/002
EU/1/12/807/003
EU/1/12/807/004

EU/1/12/807/005

Tresiba, 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

EU/1/12/807/009

EU/1/12/807/006

EU/1/12/807/010

EU/1/12/807/012

EU/1/12/807/013

EU/1/12/807/015

Tresiba, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

EU/1/12/807/007

EU/1/12/807/008

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 stycznia 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>