

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tresiba 100 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut
Tresiba 200 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut
Tresiba 100 unități/ml FlexPen soluție injectabilă în stilou injector preumplut
Tresiba 100 unități/ml Penfill soluție injectabilă în cartuș

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tresiba 100 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut
Un stilou injector preumplut conține insulină degludec 300 unități în 3 ml soluție.
1 ml soluție conține insulină degludec* 100 unități (echivalent cu 3,66 mg insulină degludec).

Tresiba 200 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut
Un stilou injector preumplut conține insulină degludec 600 unități în 3 ml soluție.
1 ml soluție conține insulină degludec* 200 unități (echivalent cu 7,32 mg insulină degludec).

Tresiba 100 unități/ml FlexPen soluție injectabilă în stilou injector preumplut
Un stilou injector preumplut conține insulină degludec 300 unități în 3 ml soluție.
1 ml soluție conține insulină degludec* 100 unități (echivalent cu 3,66 mg insulină degludec)

Tresiba 100 unități/ml Penfill soluție injectabilă în cartuș
Un cartuș conține insulină degludec 300 unități în 3 ml soluție.
1 ml soluție conține insulină degludec* 100 unități (echivalent cu 3,66 mg insulină degludec).

*Produsă prin tehnologie ADN recombinant pe *Saccharomyces cerevisiae*.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICĂ

Tresiba 100 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut
Soluție injectabilă.

Tresiba 200 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut
Soluție injectabilă .

Tresiba 100 unități/ml FlexPen soluție injectabilă în stilou injector preumplut
Soluție injectabilă.

Tresiba 100 unități/ml Penfill soluție injectabilă în cartuș
Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră, neutră.

4 DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii de la vârsta de 1 an.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Acest medicament este o insulină bazală pentru administrare subcutanată o dată pe zi în orice moment al zilei, de preferință în același moment al zilei.

Potența analogilor de insulină, inclusiv a insulinei degludec, este exprimată în unități. O (1) unitate de insulină degludec corespunde la 1 unitate internațională de insulină umană, 1 unitate de insulină glargin (100 unități/ml) sau 1 unitate de insulină detemir.

La pacienții cu diabet de tip 2, acest medicament poate fi administrat în monoterapie sau în oricare asociere cu medicamente antidiabetice orale, agoniști de receptor GLP-1 sau insulină de tip bolus (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu diabet de tip 1, Tresiba trebuie asociat cu insuline cu acțiune scurtă/rapidă pentru a acoperi necesarul de insulină în timpul meselor.

Tresiba trebuie administrat în doze conform nevoilor individuale ale pacienților. Se recomandă ca ajustările de doze să se bazeze în primul rând pe măsurătorile glicemiei efectuate în condiții de repaus alimentar.

Poate fi necesară ajustarea dozei dacă pacienții depun efort fizic crescut, își schimbă dieta uzuală sau în timpul bolilor concomitente.

Tresiba 100 unități /ml FlexTouch și Tresiba 200 unități /ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Tresiba este disponibil în două concentrații. Pentru ambele concentrații, doza necesară se măsoară în unități. Cu toate acestea, schemele de tratament diferă între cele două concentrații ale medicamentului.

- Pentru Tresiba 100 unități/ml, pot fi administrate doze cuprinse între 1–80 unități per injecție, în trepte de 1 unitate.
- Pentru Tresiba 200 unități/ml, pot fi administrate doze cuprinse între 2-160 unități per injecție, în trepte de 2 unități. Volumul acestei concentrații este jumătate din volumul concentrației de 100 unități/ml al insulinelor bazale.

Contorul de doze indică numărul de unități indiferent de concentrație și **nu** trebuie făcută conversia dozelor în cazul transferului unui pacient la o altă concentrație.

Tresiba 100 unități /ml FlexPen soluție injectabilă în stilou injector preumplut

- Pentru Tresiba 100 unități/ml, pot fi administrate doze cuprinse între 1–60 unități per injecție, în trepte de 1 unitate.

Flexibilitatea în alegerea momentului de administrare a dozei

Pentru situațiile în care administrarea în același moment al zilei nu este posibilă, Tresiba permite flexibilitate în alegerea momentului administrării de insulină (vezi pct. 5.1). Întotdeauna, trebuie asigurat un interval de minimum 8 ore între injecții. Nu există experiență clinică pentru flexibilitate în alegerea momentului administrării Tresiba la copii și adolescenți.

Pacienții care omit o doză sunt sfătuiți să și-o administreze atunci când constată acest lucru și apoi să revină la orarul obișnuit al dozei zilnice.

Inițierea tratamentului

Pacienți cu diabet zaharat de tip 2

Doza zilnică recomandată pentru inițierea tratamentului este de 10 unități urmată de ajustări individuale ale dozei.

Pacienți cu diabet zaharat de tip 1

Tresiba este recomandat o dată pe zi, în asociere cu insulina prandială și necesită ajustări ulterioare individuale ale dozei.

Trecerea de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină

Se recomandă supravegherea atentă a glicemiei în timpul trecerii și în săptămânile următoare. Este posibil să fie nevoie de ajustarea dozelor sau a momentul administrării insulinelor cu acțiune rapidă sau cu durată scurtă de acțiune asociate sau altor tratamente antidiabetice concomitente.

Pacienți cu diabet zaharat de tip 2

Pentru pacienții cu diabet de tip 2 în tratament cu insulină în regim bazal, bazal-bolus în doză unică, premixat sau auto-mixat, schimbarea insulinei bazale cu Tresiba se poate face unitate la unitate, pe baza dozelor anterioare de insulină bazală, urmată de ajustări individuale ale dozei.

Se va lua în considerare o scădere a dozei cu 20% pe baza dozei de insulină bazală anterioară, urmată de ajustări individuale de doză la:

- schimbarea insulinei bazale administrate de două ori pe zi cu Tresiba
- schimbarea insulinei glargin (300 unități/ml) cu Tresiba.

Pacienți cu diabet zaharat de tip 1

Pentru pacienții cu diabet de tip 1, se va lua în considerare o scădere a dozei cu 20% pe baza dozelor anterioare de insulină bazală sau componentei bazale dintr-un tratament perfuzabil subcutanat cu insulină, cu ajustări individuale subsecvente ale dozei în funcție de răspunsul glicemic.

Utilizarea Tresiba în asociere cu agoniști de receptor GLP-1 la pacienți cu diabet zaharat tip 2

În cazul asocierii Tresiba la agoniști de receptor GLP-1, doza zilnică recomandată este de 10 unități și se ajustează apoi individual.

În cazul asocierii agoniștilor de receptor GLP-1 la Tresiba se recomandă reducerea dozei de Tresiba cu 20% pentru a micșora riscul de hipoglicemie. După aceea, doza se ajustează individual.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Tresiba poate fi utilizat la vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală și hepatică

Tresiba poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există experiență clinică privind utilizarea acestui medicament la copii cu vârsta sub 1 an. Acest medicament poate fi utilizat la adolescenți și copii de la vârsta de 1 an (vezi pct. 5.1). Când se trece de la insulina bazală la Tresiba, se va considera în mod individual reducerea dozei de insulină bazală și bolus în scopul scăderii riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Numai administrare subcutanată.

Tresiba nu trebuie administrat intravenos, deoarece poate cauza hipoglicemie severă.

Acest medicament nu trebuie administrat intramuscular, deoarece se poate modifica absorbția.

Acest medicament nu trebuie utilizat în pompe de perfuzare a insulinei.

Tresiba nu trebuie extras din cartușul stiloului injector preumplut într-o seringă (vezi pct. 4.4)

Tresiba se administrează subcutanat, prin injecție în coapsă, braț sau perete abdominal. Locurile de injecție trebuie schimbate de fiecare dată în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a reduce riscul de lipodistrofie și amiloidoză cutanată (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Pacienții trebuie instruiți să folosească întotdeauna un ac nou. Reutilizarea acelor pentru stilourile care

conțin insulină crește riscul de blocare a acelor, ceea ce poate provoca o subdozare sau supradozare. În cazul blocării acelor, pacienții trebuie să respecte indicațiile descrise în instrucțiunile de utilizare care însoțesc prospectul (vezi pct. 6.6).

Tresiba 100 unități/ml FlexTouch și Tresiba 200 unități/ml FlexTouch în stilou injector preumplut

Tresiba este disponibil sub formă de stilou injector preumplut, realizat pentru a fi utilizat cu acele pentru injecție NovoFine sau NovoTwist.

- Stiloul injector preumplut de 100 unități/ml eliberează 1–80 unități în trepte de câte o unitate.
- Stiloul injector preumplut de 200 unități/ml eliberează 2–160 unități în trepte de 2 unități.

Tresiba 100 unități/ml Penfill soluție injectabilă în cartuș

Tresiba este disponibil sub formă de cartuș, realizat pentru a fi utilizat cu sistemele Novo Nordisk de eliberare a insulinei și cu acele pentru injecție NovoFine sau NovoTwist.

Tresiba 100 unități/ml FlexPen în stilou injector preumplut

Tresiba este disponibil sub formă de stilou injector preumplut, realizat pentru a fi utilizat cu acele pentru injecție NovoFine sau NovoTwist.

Stiloul injector preumplut Tresiba FlexPen eliberează 1–60 unități în trepte de câte o unitate

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipoglicemie

Omiterea unei mese sau efectuarea unui efort fizic intens neplanificat poate să inducă hipoglicemie.

Hipoglicemia poate să apară dacă doza de insulină este prea mare față de necesarul de insulină (vezi pct. 4.5, 4.8 și 4.9).

La copiii dozele de insulină se vor ajusta cu prudență (în special în tratamentul bazal-bolus) în funcție de mese și de activitățile fizice, în scopul scăderii riscului de hipoglicemie.

Pacienții la care controlul glicemiei este net îmbunătățit (de exemplu prin tratament intensiv cu insulină), pot prezenta o modificare a simptomelor obișnuite de avertizare ale hipoglicemiei și trebuie sfătuiți cu privire la acest lucru. La pacienții cu diabet care a debutat cu mult timp în urmă, simptomele obișnuite de avertizare pot să dispară.

Afecțiunile concomitente, în special infecțiile și afecțiunile febrile, cresc de obicei necesarul de insulină al pacientului. Afecțiunile concomitente ale rinichilor, ficatului sau cele ale glandelor suprarenale, hipofizei sau tiroidei pot necesita modificări ale dozei de insulină.

Similar insulinelor bazale, efectul prelungit al Tresiba poate întârzia recuperarea după hipoglicemie.

Hiperglicemie

În situații de hiperglicemie severă se recomandă administrarea de insulină cu acțiune rapidă.

Folosirea unor doze inadecvate sau întreruperea tratamentului la pacienții care necesită administrarea de insulină pot duce la hiperglicemie și, potențial, la cetoacidoză diabetică. În plus, afecțiunile concomitente, în special infecțiile, pot cauza hiperglicemie și, prin urmare, la un necesar crescut de insulină.

De obicei, primele simptome ale hiperglicemiei apar treptat pe parcursul câtorva ore sau zile. Ele includ sete, poliurie, greață, vărsături, somnolență, tegumente uscate și eritematoase, xerostomie, pierderea apetitului și respirație cu miros de acetonă. La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, evenimentele hiperglicemice netratate duc în cele din urmă la cetoacidoză diabetică, potențial letală.

Trecerea de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină

Schimbarea tipului, a mărcii sau a fabricantului de insulină trebuie efectuată numai sub supraveghere medicală și poate duce la necesitatea schimbării dozei.

Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Pacienții trebuie instruiți să alterneze continuu locurile de injectare, pentru a reduce riscul de apariție a lipodistrofiei și amiloidozei cutanate. Există un posibil risc de absorbție întârziată a insulinei sau de reglare insuficientă a glicemiei în urma injectării insulinei în locuri unde au apărut aceste reacții. S-a raportat că schimbarea bruscă a locului de injectare cu o zonă neafectată duce la hipoglicemie. Se recomandă monitorizarea glicemiei după schimbarea locului de injectare dintr-o zonă afectată într-o zonă neafectată și se poate avea în vedere ajustarea dozei de medicament antidiabetic.

Asocierea dintre pioglitazonă și medicamente pe bază de insulină

Au fost raportate cazuri de insuficiență cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina, în special la pacienți cu factori de risc pentru insuficiența cardiacă. Acest fapt trebuie reținut atunci când se ia în considerare asocierea pioglitazonei cu Tresiba. În cazul în care această asociere este utilizată, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de insuficiență cardiacă, surplus ponderal și edeme. Tratamentul cu pioglitazonă trebuie oprit în cazul în care se manifestă o deteriorare a simptomelor de insuficiență cardiacă.

Tulburări oculare

Intensificarea tratamentului cu insulină urmată de îmbunătățirea bruscă a controlului glicemic se poate asocia cu agravarea temporară a retinopatiei diabetice, în timp ce îmbunătățirea pe termen lung a controlului glicemic scade riscul de progresie a retinopatiei diabetice.

Evitarea erorilor de medicație

Pacienții trebuie instruiți să verifice întotdeauna înainte de injectare eticheta insulinei pentru a evita confuziile accidentale între cele două concentrații de Tresiba precum și cu alte insuline.

Pacienții trebuie să verifice vizual numărul de unități selectate pe contorul stiloului injector. De aceea, capacitatea pacienților de a citi contorul stiloului injector este o condiție pentru ca pacienții să își poată autoadministra insulina. Pacienții nevăzători sau cu vedere afectată trebuie educați să ceară întotdeauna ajutor sau asistență de la o altă persoană cu vederea bună, care este instruită în utilizarea dispozitivului de administrare a insulinei.

Pentru a evita erorile de dozare și potențialul supradozaj, pacienții și profesioniștii în domeniul sănătății nu trebuie să utilizeze niciodată o seringă pentru a extrage medicamentul din cartușul stiloului injector preumplut.

În cazul blocării acelor, pacienții trebuie să respecte indicațiile descrise în instrucțiunile de utilizare care însoțesc prospectul (vezi pct. 6.6).

Anticorpi anti-insulină

Administrarea insulinei poate determina formarea anticorpilor anti-insulină. În rare cazuri, prezența acestor anticorpi anti-insulină poate necesita ajustarea dozelor de insulină pentru a corecta tendința la hiperglicemie sau hipoglicemie.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu, mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este cunoscut faptul că unele medicamente interacționează cu metabolismul glucozei.

Următoarele medicamente pot reduce necesarul de insulină

Medicamente antidiabetice orale, agoniștii de receptor GLP-1, inhibitori de monoaminooxidază (IMAO), beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), salicilați, steroizi anabolizanți și sulfonamide.

Următoarele medicamente pot crește necesarul de insulină

Contraceptive orale, tiazide, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, simpatomimetice, hormon de creștere și danazol.

Medicamentele beta-blocante pot masca simptomele hipoglicemiei.

Octreotida/lanreotida pot fie să crească, fie să reducă necesarul de insulină.

Alcoolul etilic poate intensifica sau reduce efectul insulinei de scădere a glicemiei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea Tresiba la gravide cu diabet zaharat a fost investigată într-un studiu intervențional (vezi pct. 5.1). O cantitate moderată de date din studii clinice și de după punerea pe piață a medicamentului cu privire la femeile gravide (mai mult de 400 de sarcini finalizate), nu indică nicio toxicitate malformativă sau fetoneonatală. Studiile cu privire la reproducere efectuate la animale nu au arătat diferențe între insulina degludec și insulina umană în ceea ce privește efectul embriotoxic și teratogen.

Tratamentul cu Tresiba poate fi luat în considerare în timpul sarcinii, doar dacă este necesar din punct de vedere clinic.

În general, controlul intensificat al glicemiei și monitorizarea gravidelor cu diabet sunt recomandate în timpul sarcinii și în perioada de concepție. De regulă, necesarul de insulină scade în timpul primului trimestru de sarcină și crește în trimestrele al doilea și al treilea. După naștere, necesarul de insulină revine de obicei rapid la valorile anterioare perioadei de sarcină. Se recomandă monitorizarea atentă a controlului glicemiei și ajustarea dozei de insulină în funcție de persoană.

Alăptarea

Nu există experiență clinică în ceea ce privește utilizarea de Tresiba în perioada de alăptare. La șobolani insulina degludec a fost eliminată prin lapte; concentrația în lapte a fost mai mică decât în plasmă.

Nu se cunoaște dacă insulina degludec se excretă în laptele uman. Nu se anticipează apariția de efecte metabolice ale insulinei degludec asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

Fertilitatea

Studiile efectuate cu insulină degludec privind efectele asupra funcției de reproducere la animale nu au evidențiat efecte adverse asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Acest medicament nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, capacitatea de concentrare și capacitatea de reacție a pacientului pot fi afectate ca urmare a hipoglicemiei. Aceasta poate constitui un risc în situațiile în care aceste capacități sunt de importanță deosebită (de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor).

Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii de vehicule. Acest lucru este important mai ales pentru cei care au simptome de avertizare a hipoglicemiei de intensitate mică sau absente sau care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste circumstanțe, recomandarea privind conducerea vehiculelor trebuie reconsiderată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Hipoglicemia este reacția adversă cel mai frecvent raportată în timpul tratamentului (vezi mai jos secțiunea „Descrierea reacțiilor adverse selectate”).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse enumerate mai jos se bazează pe datele din studiile clinice și sunt prezentate în funcție de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Hipersensibilitate Urticarie
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Hipoglicemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Lipodistrofie
	Cu frecvență necunoscută	Amiloidoză cutanată [†]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Reacții la nivelul locului de administrare
	Mai puțin frecvente	Edem periferic

[†] RA din datele obținute după punerea pe piață a medicamentului.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări ale sistemului imunitar

La preparatele de insulină pot să apară reacții alergice. Reacțiile alergice de tip imediat la insulină sau la excipienți pot pune viața în pericol.

La Tresiba au fost raportate rar hipersensibilitate (manifestată prin umflarea limbii și a buzelor, diaree, greață, fatigabilitate și prurit) și urticarie.

Hipoglicemie

Hipoglicemia poate să apară dacă doza de insulină este prea mare față de necesarul de insulină. Hipoglicemia severă poate determina pierderea conștienței și/sau convulsii și poate avea ca rezultat afectarea temporară sau permanentă a funcției cerebrale, sau chiar deces. Simptomele hipoglicemiei apar, de regulă, brusc. Acestea pot să includă transpirații reci, tegumente palide și reci, fatigabilitate, nervozitate sau tremor, anxietate, senzație de oboseală sau slăbiciune neobișnuită, confuzie, dificultăți de concentrare, somnolență, senzație exagerată de foame, tulburări de vedere, cefalee, greață și palpitații.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Lipodistrofia (inclusiv lipohipertrofia, lipoatrofia) și amiloidoză cutanată pot apărea la nivelul locului de administrare a injecției și pot întârzia absorbția locală a insulinei. Alternarea continuă a locurilor de injectare din cadrul unei anumite regiuni de injectare poate contribui la reducerea sau prevenirea acestor reacții (vezi pct. 4.4).

Reacții la nivelul locului de administrare

La pacienții tratați cu Tresiba au apărut reacții la nivelul locului de administrare (inclusiv hematom,

durere, hemoragie, eritem, noduli, edem, decolorare, prurit, căldură locală și tumefierea locului de administrare). De obicei, aceste reacții sunt ușoare și tranzitorii și dispar în mod normal în timpul continuării tratamentului.

Copii și adolescenți

Tresiba a fost administrat la copii și adolescenți cu vârste sub 18 ani pentru investigarea proprietăților farmacocinetice (vezi pct. 5.2). Într-un studiu pe termen lung a fost demonstrată siguranța și eficacitatea la copii cu vârste de la 1 an până la sub 18 ani. Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți nu au arătat diferențe față experiența câștigată la populația adultă cu diabet (vezi pct. 5.1).

Alte grupuri speciale de pacienți

Pe baza rezultatelor din studiile clinice, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse observate la vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu indică nicio diferență față de populația generală.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Un supradozaj specific cu insulină nu poate fi definit. Totuși, hipoglicemia se poate dezvolta pe parcursul unor etape succesive, dacă pacientul primește o doză mai mare de insulină decât cea necesară:

- Episoadele hipoglicemice ușoare pot fi tratate prin administrarea orală de glucoză sau produse care conțin zahăr. De aceea, se recomandă ca pacienții cu diabet să aibă întotdeauna asupra lor produse care conțin glucoză.
- Episoadele hipoglicemice severe, când pacientul nu se poate trata singur, pot fi tratate fie prin administrarea de glucagon, fie prin administrarea intravenoasă de glucoză de către personalul medical. Glucoza trebuie administrată intravenos dacă pacientul nu răspunde la glucagon în decurs de 10 până la 15 minute. După recăpătarea conștienței, pentru a preveni recăderile, este recomandată administrarea orală de carbohidrați.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat. Insuline și analogi injectabili cu acțiune lungă. Codul ATC: A10AE06

Mecanism de acțiune

Insulina degludec se leagă specific de receptorul pentru insulină umană, ceea ce determină aceleași efecte farmacologice ca și cele ale insulinei umane.

Efectul insulinei de scădere a glicemiei este datorat absorbției facilitate a glucozei după legarea insulinei de receptorii pentru insulină de pe celulele musculare și adipoase și inhibării simultane a eliberării de glucoză din ficat.

Efecte farmacodinamice

Tresiba este o insulină bazală care formează multi-hexameri solubili după injectarea subcutanată, ceea ce duce la formarea unui depozit din care insulina degludec este continuu și lent absorbită în circulație,

ducând la un efect al Tresiba de scădere a glicemiei continuu și stabil (vezi figura 1). În timpul tratamentului cu doză unică pe 24 de ore, efectul Tresiba de scădere a glicemiei, în contrast cu insulina glargin, a fost uniform distribuit între primele și următoarele 12 ore ($ASC_{GIR,0-12h, SE}/ASC_{GIR, total, SE} = 0,5$).

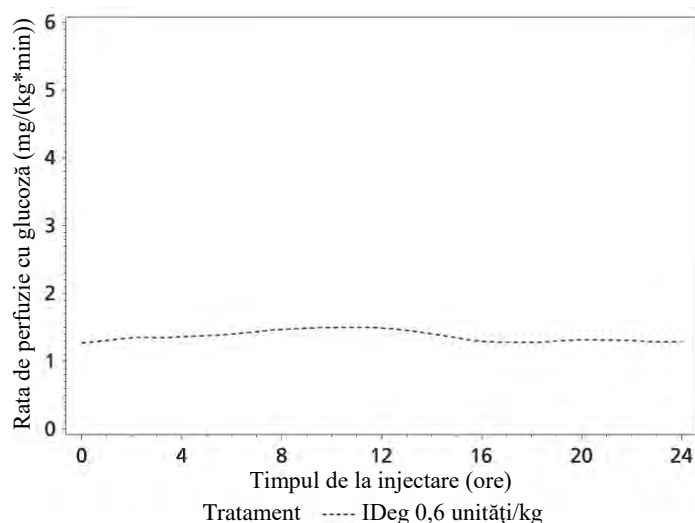


Figura 1: Profilul ratei de infuzie a glucozei, aplatizate, la concentrația de echilibru - Profilul mediu 0 - 24 ore - IDeg 100 unități/ml 0,6 unități/kg - Trial 1987

Durata de acțiune a Tresiba administrat la doze terapeutice este de peste 42 de ore.

Starea de echilibru se atinge după 2-3 zile de administrare.

Variabilitatea zilnică, exprimată prin coeficientul de variație, a efectului de scădere a glicemiei după administrarea unei doze unice, în intervalul 0-24 ore, la starea de echilibru ($ASC_{GIR,t,SE}$), este de 20% pentru insulina degludec, care este semnificativ mai mică decât pentru insulina glargin (100 unități/ml).

Efectul total de scădere a glicemiei prin administrarea Tresiba crește linear cu creșterea dozelor.

Efectul total de scădere a glicemiei este comparabil pentru Tresiba 100 unități/ml și 200 unități/ml dacă se administrează aceleași doze din cele două medicamente.

Nu există o diferență relevantă clinic între farmacodinamica acestui medicament la pacienții vârstnici și cea la pacienții adulți mai tineri.

Eficacitate și siguranță clinică

11 studii clinice multinaționale controlate, deschise, randomizate, de tip titrare la țintă, cu durata de 26 sau 52 săptămâni, cu grup paralel, s-au desfășurat și au expus 4275 de pacienți la Tresiba (1102 cu diabet de tip 1 și 3173 cu diabet de tip 2).

În studii clinice deschise, efectul Tresiba a fost testat la pacienți cu diabet zaharat tip 1 (Tabelul 2), la pacienți cu diabet de tip 2 netratați anterior cu insulină (inițierea insulinei, Tabelul 3) și la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care au mai utilizat insulină (intensificarea insulinei, Tabelul 4) atât în doze fixe cât și în doze flexibile (Tabelul 5). Non-inferioritatea în reducerea HbA_{1c} a fost confirmată în toate studiile, față de toți comparatorii (insulină detemir și insulina glargin (100 unități/ml)). În timp ce îmbunătățirea HbA_{1c} a fost non-inferioară în comparație cu alte insuline, față de sitagliptin, Tresiba a fost semnificativ statistic superior din punct de vedere al reducerii HbA_{1c} (Tabelul 4).

Într-o meta-analiză prospectivă planificată a șapte studii deschise de confirmare de tip titrare la țintă la pacienți cu diabet de tip 1 și 2, Tresiba a fost superior insulinei glargin (100 unități/ml) (administrată conform prospectului) în privința ratei hipoglicemiei, înregistrând un număr mai mic de episoade de hipoglicemie confirmată (beneficiu în cazul pacienților cu diabet de tip 2, vezi Tabelul 1) și un număr

mai mic de episoade de hipoglicemie nocturnă confirmată. Numărul de episoade de hipoglicemie a fost redus chiar dacă nivelul mediu al glicemiei în condiții de repaus alimentar a fost mai scăzut în cazul Tresiba decât în cazul insulinei glargin.

Tabelul 1 Rezultatele meta-analizei pe hipoglicemie

Risc relativ estimat (insulină degludec/ insulină glargin)	Hipoglicemie confirmată ^a	
	Total	Nocturnă
Diabet de tip 1 și 2 (cumulat)	0,91*	0,74*
Perioada de menținere ^b	0,84*	0,68*
Pacienți geriatrici ≥ 65 ani	0,82	0,65*
Diabet de tip 1	1,10	0,83
Perioada de menținere ^b	1,02	0,75*
Diabet de tip 2	0,83*	0,68*
Perioada de menținere ^b	0,75*	0,62*
Tratament cu insulină bazală la pacienți fără tratament anterior cu insulină	0,83*	0,64*

*Semnificativ statistic ^a Hipoglicemia confirmată a fost definită ca episoade confirmate de glicemie plasmatică < 3,1 mmol/l sau prin necesitatea asistării externe pentru corectarea hipoglicemiei. Hipoglicemia nocturnă confirmată a fost definită ca episoade între miezul nopții și ora 6 a.m. ^b Episoade după săptămâna 16.

Tratamentul de lungă durată cu Tresiba nu determină dezvoltarea semnificativă clinic de anticorpi anti-insulină.

Tabelul 2 Rezultatele studiilor clinice deschise la pacienții cu diabet de tip 1

	52 de săptămâni de tratament		26 săptămâni de tratament	
	Tresiba ¹	Insulină glargin (100 unități/ml) ¹	Tresiba ¹	Insulină detemir ¹
N	472	157	302	153
HbA_{1c}%				
Închiderea studiului	7,3	7,3	7,3	7,3
Modificare medie	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	<i>Diferență: -0,01 [-0,14; 0,11]</i>		<i>Diferență: -0,09[-0,23; 0,05]</i>	
Glicemia în condiții de repaus alimentar (mmol/l)				
Închiderea studiului	7,8	8,3	7,3	8,9
Modificare medie	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	<i>Diferență: -0,33 [-1,03; 0,36]</i>		<i>Diferență: -1,66 [-2,37; -0,95]</i>	
Frecvența hipoglicemiei (per pacient și an de expunere)				
Severă	0,21	0,16	0,31	0,39
Confirmată ²	42,54	40,18	45,83	45,69
	<i>Raport: 1,07 [0,89; 1,28]</i>		<i>Raport: 0,98 [0,80; 1,20]</i>	
Nocturnă confirmată ²	4,41	5,86	4,14	5,93
	<i>Raport: 0,75 [0,59; 0,96]</i>		<i>Raport: 0,66 [0,49; 0,88]</i>	

1 În regim de administrare o dată pe zi + insulină aspart pentru a acoperi necesarul de insulină în timpul mesei.

2 Hipoglicemia confirmată a fost definită ca episoade confirmate de glicemie plasmatică < 3,1 mmol/l sau prin necesitatea asistării externe pentru corectarea hipoglicemiei. Hipoglicemia nocturnă confirmată a fost definită ca episoade între miezul nopții și ora 6 a.m.

Tabelul 3 Rezultatele studiilor clinice deschise la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 netratați anterior cu insulină (inițierea tratamentului cu insulină)

	52 de săptămâni de tratament		26 săptămâni de tratament	
	Tresiba ¹	Insulină glargin (100 unități/ml) ¹	Tresiba ¹	Insulină glargin (100 unități/ml) ¹
N	773	257	228	229
HbA_{1c}%				
Închiderea studiului	7,1	7,0	7,0	6,9
Modificare medie	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
	<i>Diferență: 0,09 [-0,04; 0,22]</i>		<i>Diferență: 0,04 [-0,11; 0,19]</i>	
Glicemia în condiții de repaus alimentar (mmol/l)				
Închiderea studiului	5,9	6,4	5,9	6,3
Modificare medie	-3,76	-3,30	-3,70	-3,38
	<i>Diferență: -0,43 [-0,74; -0,13]</i>		<i>Diferență: -0,42 [-0,78; -0,06]</i>	
Frecvența hipoglicemiei (per pacient și an de expunere)				
Severă	0	0,02	0	0
Confirmată ²	1,52	1,85	1,22	1,42
	<i>Raport: 0,82 [0,64; 1,04]</i>		<i>Raport: 0,86 [0,58; 1,28]</i>	
Nocturnă confirmată ²	0,25	0,39	0,18	0,28
	<i>Raport: 0,64 [0,42; 0,98]</i>		<i>Raport: 0,64 [0,30; 1,37]</i>	

1 Regim de administrare o dată pe zi + metformină ± inhibitor al DPP-IV.

2 Hipoglicemia confirmată a fost definită ca episoade confirmate de glicemie plasmatică < 3,1 mmol/l sau prin necesitatea asistării externe pentru corectarea hipoglicemiei. Hipoglicemia nocturnă confirmată a fost definită ca episoade între miezul nopții și ora 6 a.m.

Tabelul 4 Rezultatele studiilor clinice deschise la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 - în stânga, pacienți cu tratament anterior cu insulină bazală, în dreapta - pacienți insulinonaivi

	52 de săptămâni de tratament		26 săptămâni de tratament	
	Tresiba ¹	Insulină glargin (100 unități/ml) ¹	Tresiba ²	Sitagliptin ²
N	744	248	225	222
HbA_{1c}%				
Închiderea studiului	7,1	7,1	7,2	7,7
Modificare medie	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
	<i>Diferență: 0,08 [-0,05; 0,21]</i>		<i>Diferență: -0,43 [-0,61; -0,24]</i>	
Glicemia în condiții de repaus alimentar (mmol/l)				
Închiderea studiului	6,8	7,1	6,2	8,5
Modificare medie	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	<i>Diferență: -0,29 [-0,65; 0,06]</i>		<i>Diferență: -2,17 [-2,59; -1,74]</i>	
Frecvența hipoglicemiei (per pacient și an de expunere)				
Hipoglicemie severă	0,06	0,05	0,01	0
Confirmată ³	11,09	13,63	3,07	1,26
	<i>Raport: 0,82 [0,69;0,99]</i>		<i>Raport: 3,81 [2,40;6,05]</i>	
Nocturnă confirmată ³	1,39	1,84	0,52	0,30
	<i>Raport: 0,75 [0,58;0,99]</i>		<i>Raport: 1,93 [0,90;4,10]</i>	

1 Regim de administrare o dată pe zi + insulină aspart pentru a acoperi necesarul de insulină în timpul mesei ± metformină ± pioglitazonă

2 Regim de administrare o dată pe zi ± metformină SU/glinide ± pioglitazonă

3 Hipoglicemia confirmată a fost definită ca episoade confirmate de glicemie plasmatică < 3,1 mmol/l sau prin necesitatea asistării externe pentru corectarea hipoglicemiei. Hipoglicemia nocturnă confirmată a fost definită ca episoade între miezul nopții și ora 6 a.m.

Tabelul 5 Rezultatele unui studiu clinic deschis la pacienții cu diabet de tip 2 cu schemă flexibilă de tratament

	26 săptămâni de tratament		
	Tresiba ¹	Tresiba Flex ²	Insulină glargin (100 unități/ml) ³
N	228	229	230
HbA_{1c}(%)			
Închiderea studiului	7,3	7,2	7,1
Modificare medie	-1,07	-1,28	-1,26
	<i>Diferență: -0,13 [-0,29; 0,03]⁵</i>		<i>Diferență: 0,04 [-0,12;0,20]</i>
Glicemia în condiții de repaus alimentar (mmol/l)			
Închiderea studiului	5,8	5,8	6,2
Modificare medie comparativ cu valoarea inițială	-2,91	-3,15	-2,78
	<i>Diferență: 0,05 [-0,45; -0,35]⁵</i>		<i>Diferență: -0,42 [-0,82; -0,02]</i>
Frecvența hipoglicemiei (per pacient și an de expunere)			
Severă	0,02	0,02	0,02
Confirmată ⁴	3,63	3,64	3,48
	<i>Raport: 1,03 [0,75;1,40]</i>		
	<i>Raport: 1,10 [0,79;1,52]⁶</i>		
Nocturnă confirmată ⁴	0,56	0,63	0,75
	<i>Raport: 1,18 [0,66;2,12]⁶</i>		<i>Raport: 0,77 [0,44;1,35]</i>

- 1 Regim de administrare o dată pe zi (odată cu masa principală de seară) + unul sau două din următoarele medicamente antidiabetice cu administrare orală: SU, metformină sau inhibitor al DPP-4
- 2 Regim flexibil de administrare o dată pe zi (intervale de aproximativ 8–40 ore între doze) + unul sau două din următoarele medicamente antidiabetice cu administrare orală: SU, metformină sau inhibitor al DPP-4.
- 3 Regim de administrare o dată pe zi + unul sau două din următoarele medicamente antidiabetice cu administrare orală: SU, metformină sau inhibitor al DPP-4
- 4 Hipoglicemia confirmată a fost definită ca episoade confirmate de glicemie plasmatică < 3,1 mmol/l sau prin necesitatea asistării externe pentru corectarea hipoglicemiei. Hipoglicemia nocturnă confirmată a fost definită ca episoade între miezul nopții și ora 6 a.m.
- 5 Diferența este pentru Tresiba Flex – Tresiba
- 6 Raportul este pentru Tresiba Flex/Tresiba

Într-un studiu clinic de 104 săptămâni, 57% dintre pacienții cu diabet tip 2 tratați cu Tresiba (insulină degludec) în combinație cu metformină au atins o țintă de HbA_{1c} < 7,0%. Ceilalți pacienți au continuat într-un studiu deschis randomizat de 26 săptămâni în care s-a asociat liraglutid sau o doză unică de insulină aspart (la masa principală). Pe brațul de studiu insulină degludec + liraglutid, doza de insulină s-a redus cu 20% pentru a scădea riscul de hipoglicemie. Asocierea de liraglutid a determinat o reducere semnificativ statistic mai mare a HbA_{1c} (-0,73% pentru liraglutid față de -0,40% pentru comparator, medie estimată) și a greutateii (-3,03 kg față de +0,72 kg, medie estimată). Rata episoadelor hipoglicemice (per pacient an de expunere) a fost semnificativ statistic mai mică în cazul asocierii liraglutid comparativ cu asocierea unei doze unice de insulină aspart (1,0 față de 8,15; raport: 0,13; 95% ÎI: 0,08 la 0,21).

În plus, două studii clinice „treat to target”, încrucișate, randomizate, dublu orb, controlate, cu durata de 64 de săptămâni au fost conduse la pacienți cu cel puțin un factor de risc pentru hipoglicemie și diabet zaharat tip 1 (501 pacienți) și diabet zaharat tip 2 (721 pacienți). Pacienții au fost randomizați la Tresiba sau insulină glargin (100 unități/ml) urmată de încrucișare. Studiile au evaluat rata de hipoglicemie după tratament cu Tresiba comparativ cu insulină glargin (100 unități/ml) (vezi Tabelul 6).

Tabel 6 Rezultatele studiilor clinice dublu-orb, încrucișate la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și 2

	Diabet zaharat tip 1		Diabet zaharat tip 2	
	Tresiba ¹	Insulină glargin (100 unități/ml) ¹	Tresiba ²	Insulină glargin (100 unități/ml) ²
N	501		721	
HbA_{1c} (%)				
Valoarea inițială	7,6		7,6	
Închiderea studiului	6,9	6,9	7,1	7,0
Glicemia în condiții de repaus alimentar (mmol/l)				
Inițial	9,4		7,6	
Închiderea studiului	7,5	8,4	6,0	6,1
Frecvența hipoglicemiei severe³				
Perioada de întreținere ⁴	0,69	0,92	0,05	0,09
	<i>Raport: 0,65 [0,48; 0,89]</i>		<i>Raport: 0,54 [0,21; 1,42]</i>	
Frecvența hipoglicemiei simptomatice confirmate de concentrația glucozei în sânge sau severe^{3,5}				
Perioada de întreținere ⁴	22,01	24,63	1,86	2,65
	<i>Raport: 0,89 [0,85; 0,94]</i>		<i>Raport: 0,70 [0,61; 0,80]</i>	
Frecvența hipoglicemiei simptomatice nocturne confirmate de concentrația glucozei în sânge sau severe^{3,5}				
Perioada de întreținere ⁴	2,77	4,29	0,55	0,94
	<i>Raport: 0,64 [0,56; 0,73]</i>		<i>Raport: 0,58 [0,46; 0,74]</i>	

1 În tratamentul cu doză unică + insulină aspart pentru a acoperi necesarul de insulină în timpul mesei

2 În tratamentul cu doză unică ± antidiabetice orale (orice combinație de metformină, dipeptidil peptidază 4-inhibitor, alfa-glucozidază inhibitor, tiazolidindione și inhibitor al cotransportor-2 glucoză de sodiu)

3 Per pacient an de expunere

4 Episoade din săptămâna 16 în fiecare perioadă de tratament

5 Hipoglicemia simptomatică confirmată de concentrația glucozei din sânge (GS) a fost definită ca episoade confirmate prin

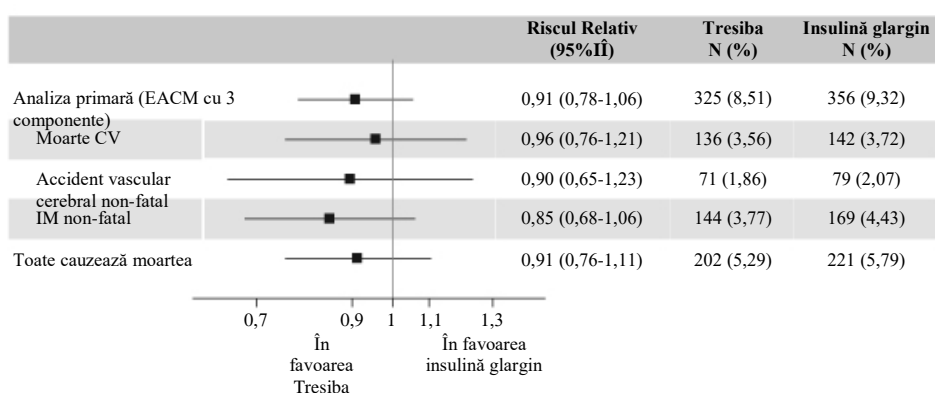
valoarea glucozei plasmatice sub 3,1 mmol/l, cu simptome confirmate de hipoglicemie. Hipoglicemia confirmată nocturnă a fost definită ca episoade între miezul nopții și ora 6 a.m.

Evaluare cardiovasculară

DEVOTE a fost un studiu clinic randomizat, dublu orb și determinat de numărul de evenimente cu o durată medie de 2 ani, care a comparat siguranța cardiovasculară a Tresiba cu insulină glargin (100 unități/ml) la 7637 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu risc crescut de evenimente cardiovasculare.

Criteriul principal de evaluare a fost intervalul de timp de la randomizare până la apariția primului eveniment advers cardiovascular major (EACM) cu trei componente: deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal. Studiul a fost conceput ca un studiu de non-inferioritate pentru a exclude marginea de risc prespecificată de 1,3 pentru riscul relativ (RR) a EACM, comparând Tresiba cu insulină glargin. Siguranța cardiovasculară a Tresiba, comparativ cu insulină glargin a fost confirmată (RR 0,91 [0,78; 1,06]) (Figura 2).

Rezultatele din analizele efectuate la subgrupuri (de exemplu subgrup prespecificat în funcție de sex, durata diabetului zaharat, grup cu risc cardiovascular și regim anterior de insulină) au fost aliniate cu analizele inițiale.



N: număr de subiecți cu un prim eveniment confirmat de EAC pe parcursul studiului. %: Procentul subiecților cu un prim eveniment confirmat de EAC în raport cu numărul de subiecți randomizați. EAC: Comitetul de adjudecare a evenimentelor. CV: Cardiovascular. IM: Infarct Miocardic. II: interval de încredere de 95%.

Figura 2 Analiza criteriului compus EACM cu 3 componente și a rezultatelor cardiovasculare individuale în studiul DEVOTE

La momentul inițial, HbA_{1c} a fost 8,4% în ambele grupuri de tratament iar după 2 ani HbA_{1c} a fost 7,5% atât în grupul de tratament cu Tresiba cât și în grupul de tratament cu insulină glargin. Tresiba a fost superior în comparație cu insulina glargin în ceea ce privește o incidență mai scăzută a evenimentelor hipoglicemice severe și un procent mai mic de subiecți au prezentat hipoglicemie severă. Incidența hipoglicemiei nocturne severe a fost semnificativ mai scăzută în grupul de tratament cu Tresiba comparativ cu grupul de tratament cu insulină glargin (Tabelul 7).

Tabelul 7 Rezultate din studiul DEVOTE

	Tresiba ¹	Insulină glargin (100 unități/ml) ¹
N	3.818	3.819
Incidența hipoglicemiei (la 100 pacienți ani de observație)		
Hipoglicemie severă	3,70	6,25
	<i>Risc relativ: 0,60 [0,48; 0,76]</i>	
Hipoglicemie nocturnă severă ²	0,65	1,40
	<i>Risc relativ: 0,47 [0,31; 0,73]</i>	
Proporția pacienților cu hipoglicemie (procent al pacienților)		
Hipoglicemie severă	4,9	6,6
	Raportul probabilităților: 0.73 [0,60; 0,89]	

¹ În plus față de standardele de îngrijire pentru diabet și boli cardiovasculare

² Hipoglicemia nocturnă severă a fost definită ca episoade între miezul nopții și 6 dimineața

Sarcina

Tresiba a fost studiat într-un studiu clinic controlat activ, randomizat, deschis, în care gravidele cu diabet zaharat de tip 1 au fost tratate în regim bazal-bolus cu Tresiba (92 femei) sau cu insulină detemir (96 femei) ca insulină bazală, ambele în combinație cu insulina aspart ca insulină administrată în timpul mesei (EXPECT).

Tresiba a arătat non-inferioritate față de insulina detemir la măsurarea HbA_{1c} la ultima vizită planificată pentru HbA_{1c} înainte de naștere, după săptămâna gestațională 16. În plus, nu a fost observată nicio diferență între grupurile de tratament pentru controlul glicemic (modificarea HbA_{1c}, FPG și PPG) în timpul sarcinii.

Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic între Tresiba și insulina detemir pentru obiectivele finale privind siguranța maternă: hipoglicemie, naștere prematură și evenimente adverse în timpul sarcinii. Preeclampsia a fost raportată la 12 subiecți tratați cu Tresiba (13,2%) și la 7 subiecți (7,4%) care au fost tratați cu insulină detemir. Operația cezariană neplanificată a fost raportată la 23 subiecți (25,3%) tratați cu Tresiba și la 15 subiecți (16,0%) tratați cu insulină detemir. Majoritatea evenimentelor adverse raportate în ambele grupuri nu au fost grave, ușoare ca severitate, puțin probabil legate de produsul din studiu și au avut rezultatul „recuperat/rezolvat”. Nu au fost raportate decese la subiecții care au fost randomizați în studiu.

Nu a fost raportat niciun deces perinatal sau neonatal. Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic între Tresiba și insulina detemir privind obiectivele finale ale sarcinii (moarte precoce a fătului, prezența unor anomalii majore, hipoglicemie neonatală, mortalitate perinatală, mortalitate neonatală, macrosomie fetală, greutate mare pentru vârsta gestațională și evenimente adverse la sugar în primele 30 de zile de la naștere).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tresiba la:

- Nou-născuți și sugari cu vârsta de la naștere până la mai puțin de 12 luni, cu diabet de tip 1 și copii cu vârsta de la naștere până la mai puțin de 10 ani cu diabet de tip 2, pe motivul că afecțiunea sau condiția patologică căreia i se adresează medicamentul specific nu se întâlnesc la subsetul specificat de populație pediatrică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Siguranța și eficacitatea Tresiba au fost studiate la copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 1, într-un studiu controlat randomizat 1:1 timp de 26 săptămâni (n=350), studiu care a fost continuat cu o perioadă de extensie de 26 săptămâni (n=280). Pacienții care au utilizat Tresiba au inclus 43 copii cu vârste cuprinse între 1-5 ani, 70 copii cu vârste cuprinse între 6-11 ani și 61 adolescenți cu vârste cuprinse între 12-17 ani. Tresiba în doză zilnică unică a determinat o reducere similară a HbA_{1c} în săptămâna 52 și o reducere mai mare în glicemia în condiții de repaus alimentar față de insulina comparator detemir, administrată o dată sau de două ori pe zi. Acest rezultat a fost atins cu doze zilnice de Tresiba mai mici cu 30% comparativ cu insulina detemir. Ratele (evenimente pe pacient an de expunere) de hipoglicemie severă (definiția ISPAD; 0,51 față de 0,33), hipoglicemie confirmată (57,71 față de 54,05) și hipoglicemie nocturnă confirmată (6,03 față de 7,60) au fost comparabile la Tresiba față de insulina detemir. Pe ambele brațe ale studiului copiii cu vârste între 6-11 ani au avut o rată de hipoglicemie confirmată mai mare numeric față de celelalte grupuri de vârstă. O rată numerică mai mare de hipoglicemie severă a fost observată pe brațul Tresiba la copii cu vârste între 6-11 ani. Rata episoadelor hiperglicemice cu cetoză a fost semnificativ mai mică la Tresiba față de insulina detemir, 0,68 respectiv 1,09. Nu au fost identificate probleme de siguranță la Tresiba în privința efectelor adverse și a parametrilor standard de siguranță. Dezvoltarea anticorpilor a fost rară și nu a avut impact clinic. Eficacitatea și siguranța datelor pentru pacienții adolescenți cu diabet zaharat de tip 2 au fost extrapolate din datele pentru pacienți adolescenți și adulți cu diabet zaharat de tip 1 și pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 2. Rezultatele susțin utilizarea Tresiba la pacienți adolescenți cu diabet zaharat de tip 2.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După injecție subcutanată, se formează multi-hexameri stabili, solubili, care creează un depozit de insulină în țesutul subcutanat. Monomerii de insulină degludec se separă gradat din multi-hexameri rezultând astfel o eliberare lentă și continuă de insulină degludec în circulație.

Starea de echilibru al concentrației plasmatice este atinsă după 2 – 3 zile de administrare zilnică de Tresiba.

În timpul unei perioade de 24 ore de tratament cu doză unică, expunerea de insulină degludec a fost distribuită uniform între primele și următoarele 12 ore. Raportul dintre $ASC_{IDeg,0-12h,SE}$ și $ASC_{IDeg,\tau,SE}$ a fost 0,5.

Distribuire

Afinitatea insulinei degludec pentru albumina serică corespunde la o legare de proteinele plasmatice de > 99% în plasma umană.

Metabolizare

Degradarea insulinei degludec este similară insulinei umane; toți metaboliții formați sunt inactivi.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrare subcutanată de Tresiba este determinat de viteza de absorbție din țesutul subcutanat. Timpul de înjumătățire al Tresiba este de aproximativ 25 de ore independent de doză.

Liniaritate

Proportionalitatea dozei la expunerea totală se observă după administrare subcutanată în intervalul de doze terapeutice. Prin comparație directă, condițiile referitoare la bioechivalență sunt îndeplinite pentru Tresiba 100 unități/ml și Tresiba 200 unități/ml (pe baza $ASC_{IDeg,\tau,SE}$ și $C_{max, IDeg, SE}$).

Sex

Nu sunt diferențe între sexe în ceea ce privește proprietățile farmacocinetice ale acestui medicament.

Vârstnici, rasă, insuficiență renală și hepatică

Nu există diferențe în ceea ce privește farmacocinetica insulinei degludec între pacienți vârstnici și pacienții mai tineri, între rase sau între subiecții sănătoși și pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice ale insulinei degludec au fost investigate la copii (1-11 ani) și adolescenți (12-18 ani), și la echilibru, au fost comparabile cu cele observate la adulți cu diabet zaharat de tip 1. Expunerea totală după administrarea unei singure doze a fost mai mare la copii și adolescenți decât la adulți cu diabet zaharat de tip 1.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, posibila carcinogenitate și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Raportul dintre potența mitogenă și cea metabolică pentru insulina degludec este comparabil cu cel al insulinei umane.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glicerol
Metacrezol
Fenol
Acetat de zinc
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu niciun alt medicament.

Substanțele adăugate la Tresiba pot duce la degradarea insulinei degludec.

Tresiba nu trebuie adăugat în fluidele perfuzabile.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni.

Tresiba 100 unități/ml FlexTouch/FlexPen soluție injectabilă în stilou injector preumplut

După prima utilizare sau când este păstrat ca rezervă, medicamentul poate fi păstrat timp de maximum 8 săptămâni. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. Poate fi păstrat la frigider (2°C – 8°C). A se păstra stiloul injector acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

Tresiba 200 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut

După prima utilizare sau când este păstrat ca rezervă, medicamentul poate fi păstrat timp de maximum 8 săptămâni. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. Poate fi păstrat la frigider (2°C – 8°C). A se păstra stiloul injector acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

Tresiba 100 unități/ml Penfill soluție injectabilă în cartuș

După prima utilizare sau când este păstrat ca rezervă, medicamentul poate fi păstrat timp de maximum 8 săptămâni. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A nu se păstra la frigider. A se păstra cartușele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Tresiba 100 unități/ml FlexTouch/FlexPen soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Înainte de prima utilizare:

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
A se păstra la distanță de elementul de răcire.
A se păstra stiloul injector acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

Tresiba 200 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Înainte de prima utilizare:

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
A se păstra la distanță de elementul de răcire.
A se păstra stiloul injector acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

Tresiba 100 unități/ml Penfill soluție injectabilă în cartuș

Înainte de prima utilizare:

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
A se păstra la distanță de elementul de răcire.

A se păstra cartușele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tresiba 100 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut

3 ml de soluție în cartuș (sticlă tip 1) cu piston (halobutil) și strat laminat de cauciuc (halobutil/poliizopren) în stilou injector preumplut multidoză de unică folosință, din polipropilenă.

Mărimi de ambalaj cu 1 stilou injector preumplut (cu sau fără ace), 5 stilouri injectoare preumplute (fără ace) și cutii multiple conținând 10 (2 cutii de 5) stilouri injectoare preumplute (fără ace).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Tresiba 200 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut

3 ml de soluție în cartuș (sticlă tip 1) cu piston (halobutil) și strat laminat de cauciuc (halobutil/poliizopren) în stilou injector preumplut multidoză de unică folosință, din polipropilenă.

Mărimi de ambalaj cu 1 stilou injector preumplut (cu sau fără ace), 2 stilouri injectoare preumplute (fără ace), 3 stilouri injectoare preumplute (fără ace), 5 stilouri injectoare preumplute (fără ace) și pachet multiplu conținând 6 (2 cutii de 3) stilouri injectoare preumplute (fără ace).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Tresiba 100 unități/ml Penfill soluție injectabilă în cartuș

3 ml de soluție în cartuș (sticlă tip 1) cu piston (halobutil) și strat laminat de cauciuc (halobutil/poliizopren) în cutie.

Mărimi de ambalaj cu 5 sau 10 cartușe.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Tresiba 100 unități/ml FlexPen soluție injectabilă în stilou injector preumplut

3 ml de soluție în cartuș (sticlă tip 1) cu piston (halobutil) și strat laminat de cauciuc (halobutil/poliizopren) în stilou injector preumplut multidoză de unică folosință, din polipropilenă.

Mărimi de ambalaj cu 5 stilouri injectoare preumplute a 3 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Stiloul injector preumplut poate fi utilizat numai de către o singură persoană. Acesta nu trebuie reumplut.

Tresiba nu trebuie utilizat dacă soluția nu este limpede și incoloră.

Tresiba nu trebuie utilizat dacă a fost congelat.

Întotdeauna trebuie utilizat un ac nou înainte de fiecare utilizare. Acele nu trebuie să fie refolosite. Pacientul trebuie să arunce acul după fiecare injecție.

În cazul blocării acelor, pacienții trebuie să respecte indicațiile descrise în instrucțiunile de utilizare care însoțesc prospectul.

Orice material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Pentru instrucțiuni detaliate cu privire la utilizare, a se vedea prospectul.

Tresiba sub formă de stilou preumplut este disponibil în două concentrații. Este marcat clar pe eticheta stiloului și pe ambalaj „Tresiba 100 unități/ml” sau „Tresiba 200 unități/ml”.

Tresiba 100 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Ambalajul și eticheta pentru Tresiba 100 unități/ml sunt de culoare verde deschis.

Stiloul injector preumplut este realizat pentru a fi utilizat cu acele pentru injecție NovoFine/NovoTwist cu lungime de maxim 8 mm.

Eliberează 1–80 unități în trepte de câte o unitate. Trebuie respectate instrucțiunile detaliate care însoțesc stiloul injector preumplut.

Tresiba 200 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Ambalajul și eticheta pentru Tresiba 200 unități/ml sunt de culoare verde închis, cu dungi, având concentrația evidențiată într-un cadran roșu.

Stiloul injector preumplut este realizat pentru a fi utilizat cu acele pentru injecție NovoFine/NovoTwist cu lungime de maxim 8 mm.

Eliberează 2-160 unități în trepte de câte 2 unități. Trebuie respectate instrucțiunile detaliate care însoțesc stiloul injector (penul) preumplut.

Tresiba 100 unități/ml Penfill soluție injectabilă în cartuș

Cartușul este realizat pentru a fi utilizat cu sistemele Novo Nordisk de eliberare (dispozitive medicale durabile, pentru utilizare repetată, care nu sunt incluse în ambalaj) și cu acele pentru injecție NovoFine/NovoTwist cu lungime de maxim 8 mm. Trebuie respectate instrucțiunile detaliate care însoțesc sistemul de eliberare.

Tresiba 100 unități/ml FlexPen soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Ambalajul și eticheta pentru Tresiba 100 unități/ml sunt de culoare verde deschis.

Stiloul injector preumplut este realizat pentru a fi utilizat cu acele pentru injecție NovoFine/NovoTwist cu lungime de maxim 8 mm.

Eliberează 1–60 unități în trepte de câte o unitate. Trebuie respectate instrucțiunile detaliate care însoțesc stiloul injector preumplut.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Tresiba 100 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut

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 unități/ml FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector preumplut

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

EU/1/12/807/016

Tresiba 100 unități/ml FlexPen soluție injectabilă în stilou injector preumplut

EU/1/12/807/017

Tresiba 100 unități/ml Penfill soluție injectabilă în cartus

EU/1/12/807/007

EU/1/12/807/008

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Ianuarie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 Septembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>