

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny degludec/insuliny aspart* w stosunku 70/30 (odpowiadających 2,56 mg insuliny degludec i 1,05 mg insuliny aspart).

Ryzodeg 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 300 jednostek insuliny degludec/insuliny aspart w 3 ml roztworu.

Ryzodeg 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie
Jeden wkład zawiera 300 jednostek insuliny degludec/insuliny aspart w 3 ml roztworu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Ryzodeg 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Roztwór do wstrzykiwań (FlexTouch).

Ryzodeg 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie
Roztwór do wstrzykiwań (Penfill).

Przejrzysty, bezbarwny, obojętny roztwór.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ten produkt leczniczy jest roztworem insulin, w skład którego wchodzi insulina bazowa degludec i szybko działająca doposiłkowa insulina aspart.

Siła działania analogów insulin, w tym produktu leczniczego Ryzodeg, wyrażana jest w jednostkach. Jedna (1) jednostka tej insuliny odpowiada 1 jednostce międzynarodowej insuliny ludzkiej, 1 jednostce insuliny glargine, 1 jednostce insuliny detemir i 1 jednostce dwufazowej insuliny aspart.

Ryzodeg należy podawać zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta. Zaleca się dostosowanie dawki na podstawie pomiarów stężenia glukozy w osoczu na czczo.

Dostosowanie dawki może być konieczne, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie równocześnie występujących chorób.

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Produkt leczniczy Ryzodeg może być stosowany samodzielnie raz lub dwa razy na dobę z głównym(i) posiłkiem(ami), w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (bolus) (patrz punkt 5.1). Jeśli produkt leczniczy Ryzodeg jest stosowany raz na dobę i niezbędne jest zwiększenie dawki, należy rozważyć stosowanie produktu leczniczego Ryzodeg dwa razy na dobę, np. by uniknąć hipoglikemii. Podzielenie dawki powinno uwzględniać indywidualne potrzeby pacjenta, a produkt leczniczy należy stosować z głównymi posiłkami.

Pacjenci z cukrzycą typu 1

Produkt leczniczy Ryzodeg może być stosowany raz na dobę w czasie posiłku, w skojarzeniu z krótko- i (lub) szybko działającą insuliną podawaną z pozostałymi posiłkami.

Elastyczność czasu podawania dawki

Ryzodeg pozwala zachować elastyczność czasu podawania insuliny, o ile jest stosowany z głównym(i) posiłkiem(ami).

W razie pominięcia dawki produktu leczniczego pacjent może przyjąć tę dawkę z kolejnym głównym posiłkiem w tym dniu, a następnie kontynuować dotychczasowy harmonogram dawkowania. Pacjenci nie powinni przyjmować dodatkowej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Dawka inicjująca

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Zalecana całkowita dobową dawkę początkową wynosi 10 jednostek w czasie posiłku(ów), po czym podaje się dawki dostosowane indywidualnie.

Pacjenci z cukrzycą typu 1

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Ryzodeg wynosi 60–70% całkowitego dobowego zapotrzebowania na insulinę.

Produkt leczniczy powinien być stosowany raz na dobę w czasie posiłku, w skojarzeniu z krótko- i (lub) szybko działającą insuliną podawaną z pozostałymi posiłkami, po czym podaje się dawki dostosowane indywidualnie.

Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

W czasie zmiany stosowanego 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 insulinowych produktów leczniczych lub innego uzupełniającego leczenia przeciwcukrzycowego.

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Pacjenci zmieniający leczenie z podawanej raz na dobę insuliny bazowej lub mieszaniny insuliny na podawany raz lub dwa razy na dobę produkt leczniczy Ryzodeg mogą przeliczyć jednostki jeden do jednego, zachowując taką samą całkowitą dawkę insuliny, jak poprzednio.

Pacjenci zmieniający leczenie z podawanej więcej niż raz na dobę insuliny bazowej lub mieszaniny insuliny na podawany raz lub dwa razy na dobę produkt leczniczy Ryzodeg mogą przeliczyć jednostki jeden do jednego, zachowując taką samą całkowitą dawkę insuliny jak poprzednio.

Pacjenci zmieniający leczenie z insuliny bazowej i (lub) szybko działającej (bolus) na leczenie produktem leczniczym Ryzodeg będą musieli przeliczyć dawkę na podstawie indywidualnych potrzeb. Zazwyczaj, rozpoczęcie leczenia odbywa się z tą samą liczbą jednostek insuliny bazowej.

Pacjenci z cukrzycą typu 1

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Ryzodeg wynosi 60–70% całkowitego dobowego zapotrzebowania na insulinę w skojarzeniu z krótko- i (lub) szybko działającą insuliną podawaną z pozostałymi posiłkami, po czym podaje się dawki dostosowane indywidualnie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

Dzieci i młodzież

Brak jest doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Ten produkt leczniczy może być stosowany u młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat (patrz punkt 5.1). Podczas zmiany leczenia z innej insuliny na Ryzodeg należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki insuliny, w zależności od indywidualnych potrzeb, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Ryzodeg powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u dzieci w wieku od 2 do 5 lat, gdyż dane uzyskane z badania klinicznego wskazują, że jego stosowanie może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii u dzieci w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4, 4.8 oraz 5.1).

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania podskórnego.

Tego produktu leczniczego nie można podawać dożylnie, gdyż może to spowodować ciężką hipoglikemię.

Tego produktu leczniczego nie można podawać domięśniowo, gdyż może to wpłynąć na wchłanianie.

Tego produktu leczniczego nie można stosować w pompach insulinowych.

Tego produktu leczniczego nie można pobierać do strzykawki z wkładu fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza (patrz punkt 4.4).

Ryzodeg podaje się we wstrzyknięciu podskórnym przez wstrzyknięcie w okolice brzucha, ramię lub udo. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Pacjenci powinni zostać poinstruowani, aby za każdym razem używać nowej igły. Wielokrotne używanie igieł zwiększa ryzyko blokowania się igieł, co może doprowadzić do podania za małej lub zbyt dużej dawki produktu. W przypadku zablokowania się igły, pacjenci muszą postępować zgodnie z instrukcjami umieszczonymi w dołączonej do opakowania ulotce dla pacjenta (patrz punkt 6.6).

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

Ryzodeg w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu (FlexTouch) przeznaczony jest do stosowania z igłami do wstrzykiwań NovoFine lub NovoTwist. Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz dostarcza 1–80 jednostek, z dokładnością do 1 jednostki.

Ryzodeg 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Ryzodeg 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 substancje czynne 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 zachować szczególną ostrożność podczas dostosowywania dawek insuliny do przyjmowanych posiłków i wysiłku fizycznego w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.

W porównaniu do schematu leczenia baza-bolus stosowanie produktu leczniczego Ryzodeg może mieć związek z częstszym występowaniem ciężkiej hipoglikemii u dzieci i młodzieży, szczególnie u dzieci w wieku od 2 do 5 lat (patrz punkt 5.1). Stosowanie produktu Ryzodeg w tej grupie wiekowej powinno być rozważone indywidualnie dla każdego pacjenta.

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 lub produktów insulinowych zawierających w składzie insulinę bazową, przedłużone działanie produktu leczniczego Ryzodeg może opóźnić ustąpienie hipoglikemii.

Hiperglikemia

W przypadkach 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 rodzajów insulinowych produktów leczniczych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Pacjentów należy poinformować o konieczności ciągłego zmieniania miejsca wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej. Po wstrzyknięciu insuliny w obszarze występowania takich odczynów, może być opóźnione wchłanianie insuliny i pogorszona możliwość kontroli glikemii. Zgłaszano, że nagła zmiana miejsca wstrzyknięcia na obszar niedotknięty zmianami skutkuje wystąpieniem hipoglikemii. Po zmianie miejsca wstrzyknięcia z obszaru występowania takich odczynów na obszar niedotknięty zmianami, zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi; można też rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

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 Ryzodeg. 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 pomyłek

W celu uniknięcia pomylenia produktu leczniczego Ryzodeg z innymi produktami insulinowymi, pacjenci muszą zostać poinformowani o konieczności sprawdzania etykiety insuliny przed każdym wstrzyknięciem.

Pacjenci muszą sprawdzać 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.

W celu uniknięcia błędów w dawkowaniu oraz ewentualnego przedawkowania, ani pacjenci ani fachowy personel medyczny nigdy nie powinni używać strzykawki w celu pobrania produktu leczniczego z wkładu fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza.

W przypadku zablokowania się igły, pacjenci muszą postępować zgodnie z instrukcjami umieszczonymi w dołączonej do opakowania ulotce dla pacjenta (patrz punkt 6.6).

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.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za "wolny od sodu".

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

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 monoaminoooksydazy (IMAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Zapotrzebowanie na insulinę mogą zwiększać następujące leki:

doustne leki 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 tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży.

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

Zwykle w okresie ciąży lub jej planowania zalecana jest wzmożona kontrola i monitorowanie stężenia glukozy we krwi u pacjentek z cukrzycą. 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 doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego Ryzodeg 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/insulina aspart przenika do mleka ludzkiego. Nie przewiduje się wpływu metabolitów na organizm 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

Ten produkt leczniczy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak, 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 MedDRA - klasyfikacją układów i narządów. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	rzadko	nadwrażliwość pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	hipoglikemia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nieznana	lipodystrofia amyloidozą skórna [†]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	niezbyt często	obrzęk obwodowy

[†] na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Po zastosowaniu produktu leczniczego Ryzodeg 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, zmęczenie, 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.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) i amyloidozą skórna mogą wystąpić w miejscu wstrzyknięcia i spowodować miejscowe opóźnienie wchłaniania insuliny. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru może zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji lub im zapobiec (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwaki, ból, krwotoki, rumień, guzki, obrzęk, przebarwienia, świąd, uczucie ciepła, zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia) pojawiały się u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ryzodeg. 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) Ryzodeg stosowano u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wykazano w badaniu z udziałem dzieci w wieku od 2 do 18 lat. Częstość, rodzaj oraz ciężkość działań niepożądanych wśród dzieci i młodzieży nie wskazuje na różnice w stosunku do doświadczeń wynikających ze stosowania produktu leczniczego w ogólnej populacji osób chorych na cukrzycę, z wyjątkiem sygnałów dotyczących częstszego występowania ciężkiej hipoglikemii w porównaniu do schematu leczenia baza-bolus u dzieci i młodzieży, szczególnie u dzieci w wieku od 2 do 5 lat (patrz punkt 4.2, 4.4 oraz 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 jednakże może rozwijać się stopniowo, jeśli podano 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 o pośrednim czasie działania lub długodziałające w skojarzeniu z szybko działającymi. Kod ATC: A10AD06.

Mechanizm działania

Insulina degludec i insulina aspart wiążą się swoiście z ludzkimi receptorami insuliny i dają te same efekty farmakologiczne co insulina ludzka.

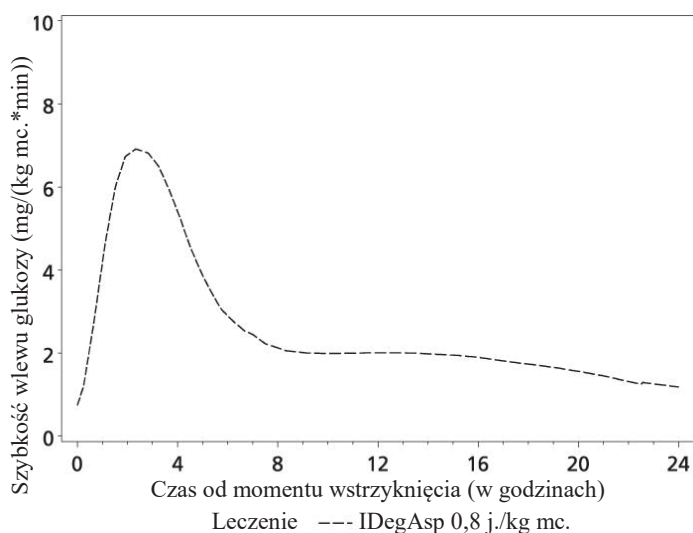
Działanie insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi, które występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyt glukozy, oraz jednoczesnym hamowaniu uwalniania glukozy z wątroby.

Działanie farmakodynamiczne

Na działanie farmakodynamiczne produktu leczniczego Ryzodeg składają się profile działania poszczególnych jego składników (Rysunek 1), a wspólny efekt farmakodynamiczny jest odzwierciedleniem profilu działania szybko działającej insuliny aspart i bazowej insuliny degludec.

Insulina degludec, składnik bazowy produktu leczniczego Ryzodeg, tworzy po wstrzyknięciu podskórnym rozpuszczalne multiheksamery, stanowiące źródło, z którego insulina degludec jest powoli i w sposób ciągły wchłaniana do krwiobiegu. Umożliwia to stabilne zmniejszenie stężenia glukozy utrzymujące się na jednakowym poziomie. Efekt jest utrzymany mimo zestawienia z insuliną aspart i nie koliduje z jej szybko działającymi monomerami.

Początek działania produktu leczniczego Ryzodeg pojawia się zaraz po wstrzyknięciu, już w trakcie posiłku. Składnik podstawowy (insulina bazowa) zapewnia stabilne i ciągłe dostarczanie potrzebnej insuliny bazowej. Pojedyncza dawka produktu leczniczego Ryzodeg działa dłużej niż 24 godziny.



Rysunek 1: Farmakodynamika, pojedyncza dawka – średni profil szybkości wlewu glukozy – pacjenci z cukrzycą typu 1 – 0,8 j./kg mc. Ryzodeg – badanie 3539.

Całkowity i maksymalny efekt zmniejszenia stężenia glukozy przez Ryzodeg rośnie liniowo wraz ze zwiększeniem dawek. Stan równowagi następuje po 2–3 dniach podawania.

Nie ma różnicy w działaniu farmakodynamicznym tego produktu leczniczego między grupami pacjentów w podeszłym wieku i młodszych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono siedem międzynarodowych, randomizowanych, kontrolowanych, otwartych badań klinicznych prowadzonych do osiągnięcia zakładanego celu, trwających od 26 do 52 tygodni, z całkowitą liczbą 1761 pacjentów z cukrzycą (do 1 badania włączono 362 pacjentów z cukrzycą typu 1, a do 6 pozostałych badań włączono 1399 pacjentów z cukrzycą typu 2), którym podawano Ryzodeg. Skutek działania produktu leczniczego Ryzodeg podawanego raz na dobę porównywano ze skutkami działania insuliny glargine (100 jednostek/ml) (IGlar) podawanej raz na dobę w dwóch badaniach dotyczących pacjentów z cukrzycą typu 2 (Tabela 1). Działanie produktu leczniczego Ryzodeg podawanego dwa razy na dobę porównywano z działaniem dwufazowej insuliny aspart 30 (BIAsp 30) podawanej dwa razy na dobę w dwóch badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2 (Tabela 2) oraz porównywano z działaniem insuliny degludec (IDeg) podawanej raz na dobę jednocześnie z insuliną aspart (IAsp) podawaną 2-4 razy na dobę w jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2. Także w jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 Ryzodeg podawany raz na dobę porównywano z działaniem insuliny glargine (IGlar) podawanej raz na dobę jednocześnie z IAsp podawaną raz na dobę. Po 26 tygodniach leczenia dawka Ryzodeg mogła zostać podzielona na dwie dawki, podawane dwa razy na dobę. We wszystkich badaniach dotyczących pacjentów z cukrzycą typu 2 było możliwe leczenie skojarzone z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (ang. Oral Anti-diabetic Drugs - OADs). Działanie produktu leczniczego Ryzodeg podawanego raz na dobę jednocześnie z insuliną aspart (IAsp) porównywano z działaniem insuliny detemir (IDet) podawanej raz na dobę lub dwa razy na dobę jednocześnie z IAsp w cukrzycy typu 1 (Tabela 3).

W 6 na 7 badań potwierdzono równoważność produktu leczniczego Ryzodeg w odniesieniu do zmiany stężenia HbA_{1c} mierzonego od punktu wyjściowego do końca badania względem wszystkich produktów porównywanych, gdy badanie było prowadzone do osiągnięcia zakładanego celu, natomiast w jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 równoważność nie została potwierdzona (porównanie IDegAsp podawanej dwa razy na dobę z IDeg podawaną raz na dobę jednocześnie z IAsp podawaną 2–4 razy na dobę).

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2

W dwóch badaniach, w przypadku schematu leczenia insulina-OAD obejmującego zarówno nieleczonych insuliną (rozpoczęcie leczenia), jak i stosujących insulinę (intensyfikacja leczenia) pacjentów z cukrzycą typu 2, stosowanie produktu leczniczego Ryzodeg raz na dobę powodowało podobną kontrolę glikemii (HbA_{1c}) jak IGLar (podawanej zgodnie z informacją na oznakowaniu) (Tabela 1). Posiłkowa kontrola glikemii była lepsza dla produktu Ryzodeg niż samej insuliny bazowej, ponieważ Ryzodeg zawiera szybko działającą insulinę posiłkową (insulina aspart); wyniki badania przedstawiono w Tabeli 1. Przy stosowaniu produktu Ryzodeg obserwowano mniejszy wskaźnik nocnej hipoglikemii (definiowanej jako epizody między północą a 6 rano, potwierdzone na podstawie stężenia glukozy w osoczu <3,1 mmol/l lub na podstawie konieczności udzielenia pomocy pacjentowi) w porównaniu z insuliną IGLar (Tabela 1).

Ryzodeg podawany dwa razy na dobę powodował podobną kontrolę glikemii (HbA_{1c}) jak BIAsp 30 podawany dwa razy na dobę u pacjentów z cukrzycą typu 2. Stosowanie tego produktu leczniczego prowadzi do lepszej poprawy stężenia glukozy w osoczu na czczo w porównaniu z BIAsp 30. Ryzodeg powoduje mniej przypadków hipoglikemii ogółem i nocnej hipoglikemii (Tabela 2).

Ryzodeg podawany dwa razy na dobę porównano z IDeg podawaną raz na dobę z IAsp (2–4 wstrzyknięcia/dobę) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową, u których stwierdzono potrzebę intensyfikacji leczenia insuliną doposiłkową. Protokół badania przewidywał prowadzenie standardowego leczenia, ale zezwalał w pewnym zakresie na indywidualne jego dostosowanie. Oba sposoby leczenia poprawiły kontrolę glikemii z szacowanym średnim obniżeniem HbA_{1c} (-1,23%) uzyskanym przy leczeniu produktem leczniczym Ryzodeg w porównaniu do IDeg w skojarzeniu z IAsp (-1,42%), mierzonej od wartości wyjściowej w ciągu 26 tygodni, co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. Kryteria zdefiniowanej wcześniej równoważności dotyczące zmiany HbA_{1c} o 0,4% [0,18 (-0,04; 0,41)] nie zostały spełnione. Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi.

W jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową, u których stwierdzono potrzebę intensyfikacji leczenia insuliną doposiłkową, przez 26 tygodni porównywano Ryzodeg podawany raz na dobę z IGLar podawaną raz na dobę jednocześnie z IAsp podawaną raz na dobę. Po 26 tygodniach leczenia, w ramieniu badania, w którym podawano Ryzodeg, dawka Ryzodeg mogła zostać podzielona na dwie dawki, do podawania dwa razy na dobę, a w ramieniu, w którym podawano IGLar, dodatkowe dawki IAsp mogły być podawane do dodatkowych posiłków (do 3 razy na dobę). Protokół badania przewidywał prowadzenie standardowego leczenia, ale zezwalał w pewnym zakresie na indywidualne jego dostosowanie. Po 26 tygodniach leczenia produktem leczniczym Ryzodeg podawanym raz na dobę uzyskano podobną kontrolę glikemii (HbA_{1c}) w porównaniu do IGLar podawanej raz na dobę jednocześnie z IAsp podawaną raz na dobę (szacowane średnie obniżenie wynosiło -1,01% w porównaniu do -1,09%). Po 38 tygodniach leczenia produktem leczniczym Ryzodeg podawanym raz lub dwa razy na dobę uzyskano podobną kontrolę glikemii (HbA_{1c}) w porównaniu do IGLar podawanej raz na dobę jednocześnie z IAsp podawaną 1–3 razy na dobę (szacowane średnie obniżenie wynosiło -1,17% w porównaniu do -1,26%). Stosowanie produktu leczniczego Ryzodeg cechowało się niższym wskaźnikiem wystąpienia nocnych hipoglikemii w porównaniu do IGLar podawanej raz na dobę jednocześnie z IAsp w ciągu 26 tygodni leczenia (0,42 w porównaniu do 0,76 szacowanego wskaźnika na pacjentorok ekspozycji) oraz 38 tygodni leczenia (0,51 w porównaniu do 0,83 szacowanego wskaźnika na pacjentorok ekspozycji).

Pacjenci z cukrzycą typu 1

U pacjentów z cukrzycą typu 1 za pomocą produktu leczniczego Ryzodeg podawanego raz na dobę jednocześnie z IAsp do pozostałych posiłków uzyskano podobną kontrolę glikemii (HbA_{1c} i stężenia glukozy w osoczu na czczo) przy mniejszym odsetku nocnej hipoglikemii w porównaniu ze schematem leczenia baza-bolus za pomocą IDet wraz z IAsp do wszystkich posiłków (Tabela 3).

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

Tabela 1 Wyniki dwóch 26-tygodniowych badań w cukrzycy typu 2 z produktem Ryzodeg podawanym raz na dobę

	Ryzodeg (raz na dobę) ¹ Pacjenci nieleczeni insuliną	IGlar (raz na dobę) ¹ Pacjenci nieleczeni insuliną	Ryzodeg (raz na dobę) ² Pacjenci stosujący insulinę	IGlar (raz na dobę) ² Pacjenci stosujący insulinę
N	266	263	230	233
Średnia HbA1c (%)				
Koniec badania	7,2	7,2	7,3	7,4
Średnia zmiana	-1,65	-1,72	-0,98	-1,00
	<i>Różnica: 0,03 [-0,14;0,20]</i>		<i>Różnica: -0,03 [-0,20;0,14]</i>	
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (FPG) (mmol/l)				
Koniec badania	6,8	6,3	6,3	6,0
Średnia zmiana	-3,32	-4,02	-1,68	-1,88
	<i>Różnica: 0,51 [0,09;0,93]</i>		<i>Różnica: 0,33 [-0,11;0,77]</i>	
Przyrost posiłkowego stężenia glukozy we krwi (osocze) po 90 minutach (mmol/l)				
Koniec badania	1,9	3,4	1,2	2,6
Średnia zmiana	-1,5	-0,3	-1,5	-0,6
Wskaźnik hipoglikemii (na pacjentorok ekspozycji)				
Ciężka	0,01	0,01	0,00	0,04
Potwierdzona ³	4,23	1,85	4,31	3,20
	<i>Stosunek: 2,17 [1,59;2,94]</i>		<i>Stosunek: 1,43 [1,07;1,92]</i>	
Nocna potwierdzona ³	0,19	0,46	0,82	1,01
	<i>Stosunek: 0,29 [0,13;0,65]</i>		<i>Stosunek: 0,80 [0,49;1,30]</i>	

1 Schemat raz na dobę + metformina

2 Schemat raz na dobę + metformina ± pioglitazon ± inhibitor DPP-4

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 2 Wyniki dwóch 26-tygodniowych badań w cukrzycy typu 2 z produktem Ryzodeg podawanym dwa razy na dobę

	Ryzodeg (dwa razy na dobę) ¹ Pacjenci stosujący insulinę	BIAsp 30 (dwa razy na dobę) ¹ Pacjenci stosujący insulinę	Ryzodeg (dwa razy na dobę) ² Pacjenci stosujący insulinę	BIAsp 30 (dwa razy na dobę) ² Pacjenci stosujący insulinę
N	224	222	280	142
Średnia HbA1c (%)				
Koniec badania	7,1	7,1	7,1	7,0
Średnia zmiana	-1,28	-1,30	-1,38	-1,42
	<i>Różnica: -0,03 [-0,18;0,13]</i>		<i>Różnica: 0,05 [-0,10;0,20]</i>	
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)				
Koniec badania	5,8	6,8	5,4	6,5
Średnia zmiana	-3,09	-1,76	-2,55	-1,47
	<i>Różnica: -1,14 [-1,53;-0,76]</i>		<i>Różnica: -1,06 [-1,43;-0,70]</i>	
Wskaźnik hipoglikemii (na pacjentorok ekspozycji)				
Ciężka	0,09	0,25	0,05	0,03
Potwierdzona ³	9,72	13,96	9,56	9,52

	<i>Stosunek: 0,68 [0,52;0,89]*</i>		<i>Stosunek: 1,00 [0,76;1,32]</i>	
Nocna potwierdzona ³	0,74	2,53	1,11	1,55
	<i>Stosunek: 0,27 [0,18;0,41]</i>		<i>Stosunek: 0,67 [0,43;1,06]</i>	

1 Schemat dwa razy na dobę + metformina ± pioglitazon ± inhibitor DPP-4

2 Schemat dwa razy na dobę + metformina

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 3 Wyniki 26-tygodniowego badania z produktem Ryzodeg podawanym raz na dobę w cukrzycy typu 1

	Ryzodeg (raz na dobę)¹	IDet (raz lub dwa razy na dobę)²
N	366	182
Średnia HbA1c (%)		
Koniec badania	7,6	7,6
Średnia zmiana	-0,73	-0,68
	<i>Różnica: -0,05 [-0,18;0,08]</i>	
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)		
Koniec badania	8,7	8,6
Średnia zmiana	-1,61	-2,41
	<i>Różnica: 0,23 [-0,46;0,91]</i>	
Wskaźnik hipoglikemii (na pacjentorok ekspozycji)		
Ciężka	0,33	0,42
Potwierdzona ³	39,2	44,3
	<i>Stosunek: 0,91 [0,76;1,09]</i>	
Nocna potwierdzona ³	3,71	5,72
	<i>Stosunek: 0,63 [0,49;0,81]</i>	

1 Schemat raz na dobę + insulina aspart w celu pokrycia zapotrzebowania na insulinę w czasie posiłku

2 Schemat raz lub dwa razy na dobę + insulina aspart w celu pokrycia zapotrzebowania na insulinę w czasie posiłku

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.

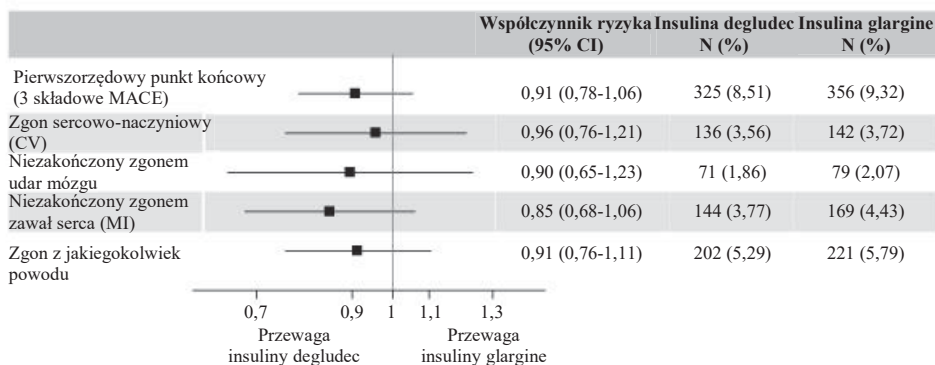
Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

DEVOTE to randomizowane, podwójnie zaślepienie oraz zależne od wystąpienia incydentu badanie kliniczne badające insulinę degludec, długodziałającą składową produktu leczniczego Ryzodeg.

Mediana czasu trwania badania wynosiła 2 lata, w badaniu porównywano bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe insuliny degludec vs insulina glargine (100 jednostek/ml) u 7637 pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (3-składowe MACE): zgonu sercowo-naczyniowego, niezakończonego zgonem zawału serca, niezakończonego zgonem udaru mózgu. Badanie to zostało zaprojektowane w celu wykazania równoważności insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine w zakresie wykluczenia określonego marginesu ryzyka (1,3) dla współczynnika ryzyka (HR, ang. hazard ratio) wystąpienia MACE. Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine zostało potwierdzone (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Rysunek 2).

Wyniki analizy przeprowadzonej w podgrupach (uwzględniono np. płeć, czas trwania cukrzycy, sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka oraz wcześniejszy schemat dawkowania insuliny) były zgodne z pierwotnym założeniem. Wyjściowa wartość HbA_{1c} w obu grupach wynosiła 8,4%, a po 2 latach wartość HbA_{1c} w obu grupach (pacjenci leczeni insuliną degludec oraz insuliną glargine) wynosiła 7,5%.



N: Liczba uczestników badania z pierwszym potwierdzonym przez EAC incydemem, który wystąpił w czasie trwania badania. %: Procent uczestników badania z pierwszym potwierdzonym przez EAC incydemem w stosunku do liczby zrandomizowanych uczestników badania. EAC: Komisja oceniająca incydent. CV: Sercowo-naczyniowy. MI: Zawał serca. CI: 95% przedział ufności.

Rysunek 2 Wykres drzewkowy uwzględniający analizę 3 składowego MACE oraz poszczególnych punktów końcowych w badaniu DEVOTE

Dzieci i młodzież

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

- noworodków i niemowląt w wieku od urodzenia do 12 miesięcy z cukrzycą typu 1;
- wszystkich podgrup w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 (patrz punkt 4.2, który zawiera informacje na temat zastosowań w pediatrii).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ryzodeg wykazano w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, trwającym 16 tygodni (n=362). W grupie leczonej produktem Ryzodeg znalazło się 40 dzieci w wieku 2–5 lat, 61 dzieci w wieku 6–11 lat oraz 80 osób w wieku 12–17 lat. Stosowanie produktu leczniczego Ryzodeg podawanego raz na dobę wraz z głównym posiłkiem oraz insuliny aspart podawanej do pozostałych posiłków wykazało podobne obniżenie HbA_{1c} oceniane w 16 tygodniu leczenia oraz brak różnic w FPG oraz SMPG w porównaniu do leczenia lekiem porównawczym, insuliną detemir podawaną raz lub dwa razy na dobę wraz z doposiłkową insuliną aspart. W 16 tygodniu leczenia średnia dawka dobową insuliny wynosiła 0,88 jednostek/kg w grupie leczonej produktem Ryzodeg w porównaniu do 1,01 jednostek/kg w grupie leczonej insuliną detemir.

Wskaźniki występowania (zdarzenia na pacjentorok ekspozycji) potwierdzonej hipoglikemii (definicja ISPAD 2009: 46,23 w porównaniu do 49,55) i potwierdzonej nocnej hipoglikemii (5,77 w porównaniu do 5,40) były porównywalne dla produktu leczniczego Ryzodeg i insuliny detemir, podczas gdy wskaźnik występowania ciężkiej hipoglikemii (0,26 w porównaniu do 0,07) był wyższy w ramieniu badania, w którym podawano Ryzodeg, chociaż różnica ta nie była statystycznie znacząca. W każdej grupie zgłoszono kilka przypadków ciężkiej hipoglikemii; zaobserwowany wskaźnik występowania ciężkiej hipoglikemii w ramieniu badania, w którym podawano Ryzodeg był wyższy wśród uczestników w wieku 2–5 lat w porównaniu do uczestników w wieku 6–11 lat lub 12–17 lat (0,42 w porównaniu do odpowiednio 0,21 oraz 0,21). Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa u młodzieży z cukrzycą typu 2 przeprowadzono wykorzystując dane pochodzące od młodzieży i dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Ocena ta uzasadnia stosowanie produktu leczniczego Ryzodeg u młodzieży z cukrzycą typu 2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wstrzyknięciu podskórnym formowane są rozpuszczalne i stabilne multiheksamery insuliny degludec, tworzące źródło insuliny w tkance podskórnej, które nie ma wpływu na szybkie uwalnianie do krwiobiegu monomerów insuliny aspart. Monomery insuliny degludec stopniowo oddzielają się od multiheksamerów, co powoduje powolne i ciągłe dostarczanie insuliny degludec do krwiobiegu. Osiągnięcie stanu równowagi dynamicznej w osoczu bazowego składnika (insuliny degludec) następuje po 2–3 dniach podawania produktu leczniczego Ryzodeg.

Produkt leczniczy Ryzodeg utrzymuje potwierdzoną cechę insuliny aspart, polegającą na szybkim wchłanianiu. Profil farmakokinetyczny dla insuliny aspart pojawia się po 14 minutach od wstrzyknięcia, a maksymalne stężenie po 72 minutach.

Dystrybucja

Powinowactwo insuliny degludec do albuminy surowicy odpowiada wiązaniu białek osocza > 99% w ludzkim osoczu. Insulina aspart cechuje się niskim wiązaniem z białkami osocza (< 10%), podobnie jak zwykła insulina ludzka.

Metabolizm

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

Eliminacja

Okres półtrwania po podaniu podskórnym produktu leczniczego Ryzodeg zależy od szybkości wchłaniania z tkanki podskórnej. Okres półtrwania składnika bazowego (insuliny degludec) w stanie stabilnym wynosi 25 godzin niezależnie od dawki.

Liniowość

Całkowita ekspozycja w przypadku produktu leczniczego Ryzodeg rośnie proporcjonalnie wraz ze wzrostem dawki składnika bazowego (insuliny degludec) i składnika posiłkowego (insuliny aspart) w cukrzycy typu 1 i typu 2.

Płeć

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

Podeszły wiek, rasa, zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych produktu leczniczego Ryzodeg między pacjentami w podeszłym wieku i młodszymi dorosłymi, między pacjentami różnych ras oraz między pacjentami z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby a osobami zdrowymi.

Dzieci i młodzież

Badano właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Ryzodeg w cukrzycy typu 1 u dzieci (6–11 lat) i młodzieży (12–18 lat) i porównano z wynikami u dorosłych po podaniu pojedynczej dawki.

Właściwości farmakokinetyczne insuliny degludec, składnika Ryzodeg, w stanie ustalonej równowagi badano z wykorzystaniem populacyjnych analiz farmakokinetycznych u dzieci poniżej 1 roku życia. Całkowita ekspozycja i maksymalne stężenie insuliny aspart były większe u dzieci niż u dorosłych i podobne u młodzieży i dorosłych.

Właściwości farmakokinetyczne insuliny degludec w stanie ustalonej równowagi u dzieci (1–11 lat) i młodzieży (12–18 lat) były porównywalne do obserwowanych u dorosłych z cukrzycą typu 1. Całkowita ekspozycja insuliny degludec po podaniu pojedynczej 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, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają zagrożeń dla człowieka.

Stosunek potencjału mitogenicznego do metabolicznego dla insuliny degludec jest porównywalny ze stosunkiem dla insuliny ludzkiej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol
Metakrezol
Fenol
Chlorek sodu
Octan cynku
Kwas solny (do dostosowania pH)
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

Substancje dodawane do produktu leczniczego Ryzodeg mogą spowodować rozkład insuliny degludec i (lub) insuliny aspart.

Nie dodawać produktu leczniczego Ryzodeg do płynów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

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

Po pierwszym użyciu lub doraźny zapas: przechowywać maksymalnie przez 4 tygodnie. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Można przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). W celu ochrony przed światłem, nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

Ryzodeg 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Po pierwszym użyciu lub doraźny zapas: przechowywać maksymalnie przez 4 tygodnie. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce. Przechowywać wkłady w kartonowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Przed pierwszym użyciem:

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.

W celu ochrony przed światłem, nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

Ryzodeg 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Przed pierwszym użyciem:

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.

W celu ochrony przed światłem, wkłady przechowywać w kartonowym opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego podczas stosowania, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

3 ml roztworu we wkładzie (szkło typu 1) wyposażonym w tłok (halobutyl) i laminowany gumowy korek (halobutyl/poliizopren) w wielodawkowym, fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu jednorazowego użytku, 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.

Ryzodeg 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

3 ml roztworu we wkładzie (szkło typu 1) wyposażonym w tłok (halobutyl) i laminowany gumowy korek (halobutyl/poliizopren) w opakowaniu kartonowym.

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

Ten produkt leczniczy może być stosowany tylko przez jedną osobę. Nie wolno go ponownie napełniać.

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

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

Zawsze przed każdym wstrzyknięciem należy założyć nową igłę. Igły nie mogą być używane wielokrotnie. Pacjent powinien wyrzucić igłę po każdym wstrzyknięciu.

W przypadku zablokowania się igły, pacjent musi postępować zgodnie z instrukcjami umieszczonymi w załączonej do opakowania ulotce dla pacjenta.

Wszelkie odpady produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Szczegółowa instrukcja użytkowania znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

Ryzodeg 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz (FlexTouch) jest przeznaczony do stosowania z igłami do wstrzykiwań NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm. Wstrzykiwacz dostarcza 1–80 jednostek z dokładnością do 1 jednostki. Należy przestrzegać szczegółowej instrukcji obsługi dołączonej do fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza.

Ryzodeg 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Wkład (Penfill) jest przeznaczony do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk (wstrzykiwacze wielorazowego użytku nie są dołączone do opakowania) i igłami do wstrzykiwań NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm. Należy przestrzegać szczegółowej instrukcji obsługi dołączonej do opakowania systemu do podawania insuliny.

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

Ryzodeg 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu

EU/1/12/806/001

EU/1/12/806/002

EU/1/12/806/003

EU/1/12/806/004

EU/1/12/806/005

Ryzodeg 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

EU/1/12/806/007

EU/1/12/806/008

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 września 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2021

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