

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

Tresiba, 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Roztwór do wstrzykiwań (FlexTouch).

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

Przejrzysty, bezbarwny, obojętny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Siła działania analogów insuliny, w tym insuliny degludec, wyrażana jest w jednostkach. Jedna (1)

jednostka insuliny degludec odpowiada 1 jednostce międzynarodowej insuliny ludzkiej, 1 jednostce insuliny glargine (100 jednostek/ml) lub 1 jednostce insuliny detemir.

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

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

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

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

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

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

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

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

Elastyczność czasu podawania dawki

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

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

Dawka inicjująca

Pacjenci z cukrzycą typu 2

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

Pacjenci z cukrzycą typu 1

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

Zmiana stosowanych insulinowych produktów leczniczych

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Pacjenci z cukrzycą typu 2 zmieniający leczenie z podawanej raz na dobę insuliny bazowej, insuliny w schemacie baza-bolus lub mieszanek insuliny na produkt leczniczy Tresiba mogą przeliczyć

jednostki jeden do jednego, na podstawie poprzedniej dawki insuliny bazowej następnie dostosowując ją do indywidualnych potrzeb.

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

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

Pacjenci z cukrzycą typu 1

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

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

Dzieci i młodzież

Brak jest doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia. Ten produkt leczniczy może być stosowany u młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia (patrz punkt 5.1). Podczas zmiany leczenia z insuliny bazowej na produkt leczniczy Tresiba należy rozważyć zmniejszenie dawki insuliny bazowej i bolusowej, w zależności od indywidualnych potrzeb, w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania podskórnego.

Produktu leczniczego Tresiba 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.

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

Produkt leczniczy Tresiba podaje się we wstrzyknięciu podskórnym przez wstrzyknięcie w udo, ramię lub okolicę brzucha. 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, pacjent musi postępować zgodnie z instrukcjami umieszczonymi w dołączonej do opakowania ulotce dla pacjenta (patrz punkt 6.6).

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

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipoglikemia

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

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

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

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

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

Hiperglikemia

W przypadku ciężkiej hiperglikemii zaleca się podawanie szybko działającej insuliny.

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

Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii rozwijają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni. Są to: wzmożone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach i utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu. W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.

Zmiana stosowanych insulinowych produktów leczniczych

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

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 Tresiba. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, należy obserwować, czy u pacjentów pojawiają się przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

Zaburzenia narządu wzroku

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

Unikanie błędów w leczeniu

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

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

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

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

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

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Przeprowadzono badanie interwencyjne dotyczące stosowania produktu Tresiba w okresie ciąży u kobiet z cukrzycą (patrz punkt 5.1). Na podstawie umiarkowanej ilości danych pochodzących z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu (dotyczących ponad 400 ciąż) nie wykazano wpływu na powstawanie wad rozwojowych ani toksycznego wpływu na płód/novorodka. Badania na zwierzętach nie wykazały różnicy w działaniu embriotoksycznym i teratogennym między insuliną degludec a insuliną ludzką.

Stosowanie produktu Tresiba w okresie ciąży można rozważyć w uzasadnionych przypadkach klinicznych.

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

Karmienie piersią

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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 Klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz 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	niezbyt często	lipodystrofia
	częstość nieznana	amyloidoza 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 samą insulinę lub substancje pomocnicze mogą stanowić zagrożenie życia.

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

Hipoglikemia

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) i amyloidoza 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 krwiak, ból, krwawienie, rumień, guzki, obrzęk, przebarwienia, świąd, uczucie ciepła i zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia) pojawiały się u pacjentów

leczonych produktem leczniczym Tresiba. Reakcje te są zwykle łagodne i przemijające oraz ustępują zazwyczaj w czasie trwania leczenia.

Dzieci i młodzież

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

Inne szczególne grupy pacjentów

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

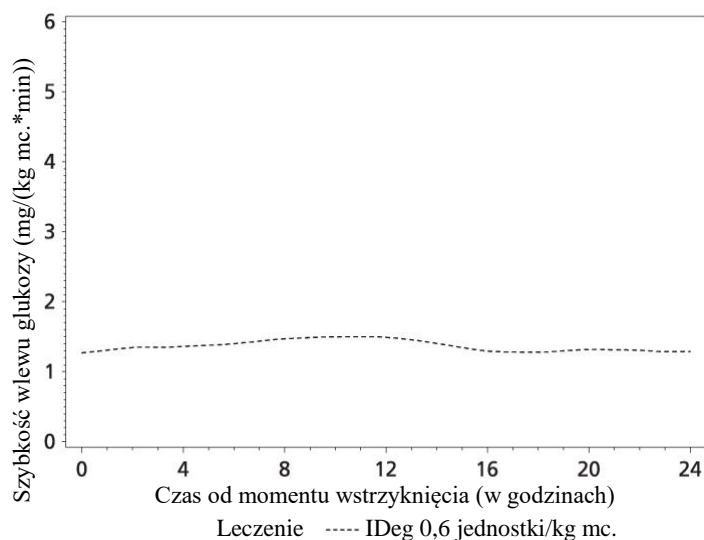
Mechanizm działania

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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



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

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

Stan równowagi jest osiągany po 2–3 dniach podawania.

Wyrażona jako współczynnik zmienności, zmienność dobowa w zakresie zmniejszania przez insulinę degludec stężenia glukozy w czasie 0–24 godzin od podania pojedynczej dawki w stanie równowagi ($AUC_{GIR,t,SS}$) wynosi 20%, co jest znacząco mniejszą wartością w porównaniu do insuliny glargine (100 jednostek/ml).

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Działanie produktu leczniczego Tresiba zostało zbadane w otwartych badaniach klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 (Tabela 2), pacjentów nieprzyjmujących wcześniej insuliny (rozpoczęcie leczenia insuliną w cukrzycy typu 2, Tabela 3) oraz u pacjentów wcześniej przyjmujących insulinę (intensyfikacja leczenia insuliną w cukrzycy typu 2, Tabela 4), zarówno przy stałym jak i zmiennym czasie podawania leku (Tabela 5). Potwierdzono, że obniżenie HbA_{1c} od punktu wyjściowego do zakończenia badania, było równoważne we wszystkich badaniach w

odniesieniu do wszystkich produktów porównywanych (insulina detemir i insulina glargine (100 jednostek/ml)). O ile poprawa HbA_{1c} była równoważna w porównaniu do innych produktów insulinowych, produkt leczniczy Tresiba był statystycznie istotnie lepszy w obniżaniu poziomu HbA_{1c} w stosunku do sitagliptyny (Tabela 4).

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

Tabela 1 Wyniki metaanalizy hipoglikemii

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

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

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

Tabela 2 Wyniki pochodzące z otwartych badań klinicznych dotyczących cukrzycy typu 1

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

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

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

Tabela 3 Wyniki pochodzące z otwartych badań klinicznych dotyczących cukrzycy typu 2 u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej insuliny (rozpoczęcie leczenia insuliną)

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

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

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

Tabela 4 Wyniki pochodzące z otwartych badań klinicznych dotyczących cukrzycy typu 2 – po lewej - u pacjentów wcześniej przyjmujących insulinę bazową, po prawej - u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej insuliny

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

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

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

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

Tabela 5 Wyniki pochodzące z otwartego badania klinicznego dotyczącego zmiennego czasu podawania produktu Tresiba w cukrzycy typu 2

	26 tygodni leczenia		
	Tresiba ¹	Tresiba Flex ²	Insulina glargine (100 jednostek/ml) ³
N	228	229	230
HbA_{1c} (%)			
Koniec badania	7,3	7,2	7,1
Średnia zmiana	-1,07	-1,28	-1,26
	<i>Różnica: -0,13 [-0,29; 0,03]⁵</i>		<i>Różnica: 0,04 [-0,12; 0,20]</i>
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)			
Koniec badania	5,8	5,8	6,2
Średnia zmiana od punktu wyjściowego	-2,91	-3,15	-2,78
	<i>Różnica: -0,05 [-0,45; 0,35]⁵</i>		<i>Różnica: -0,42 [-0,82; -0,02]</i>
Wskaźnik hipoglikemii (na pacjento-rok ekspozycji)			
Ciężka	0,02	0,02	0,02
Potwierdzona ⁴	3,63	3,64	3,48
	<i>Stosunek: 1,10 [0,79; 1,52]⁶</i>		<i>Stosunek: 1,03 [0,75; 1,40]</i>
Nocna potwierdzona ⁴	0,56	0,63	0,75
	<i>Stosunek: 1,18 [0,66; 2,12]⁶</i>		<i>Stosunek: 0,77 [0,44; 1,35]</i>

- 1 Schemat raz na dobę (z głównym posiłkiem wieczorem) + jeden lub dwa z następujących doustnych środków przeciwcukrzycowych: SU, metformina lub inhibitor DPP-4.
- 2 Elastyczny schemat podawania raz na dobę (odstęp ok. 8-40 godzin między dawkami) + jeden lub dwa z następujących doustnych środków przeciwcukrzycowych: SU, metformina lub inhibitor DPP-4.
- 3 Schemat raz na dobę + jeden lub dwa z następujących doustnych środków przeciwcukrzycowych: SU, metformina lub inhibitor DPP-4.
- 4 Potwierdzoną hipoglikemię zdefiniowano jako epizody potwierdzone na podstawie stężenia glukozy w osoczu <3,1 mmol/l lub na podstawie konieczności udzielenia pomocy pacjentowi. Nocną potwierdzoną hipoglikemię zdefiniowano jako epizody między północą a 6 rano.
- 5 Różnica dla produktu leczniczego Tresiba Flex – Tresiba
- 6 Stosunek dla produktu leczniczego Tresiba Flex/Tresiba

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

Ponadto, przeprowadzono dwa 64-tygodniowe, kontrolowane, podwójnie zaślepienie, randomizowane, w układzie naprzemiennym, prowadzone do osiągnięcia zakładanego celu badania kliniczne z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 (501 pacjentów) lub typu 2 (721 pacjentów), u których występował przynajmniej jeden czynnik ryzyka hipoglikemii. Pacjenci zostali zrandomizowani do grupy leczonej produktem Tresiba lub insuliną glargine (100 jednostek/ml), a następnie leczenie pacjentów przebiegało w układzie naprzemiennym. Badania oceniały wskaźnik wystąpienia hipoglikemii podczas leczenia produktem Tresiba w porównaniu do leczenia insuliną glargine (100 jednostek/ml) (Tabela 6).

Tabela 6 Wyniki pochodzące z podwójnie zaślepionych, prowadzonych w układzie naprzemiennym badań klinicznych w cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2

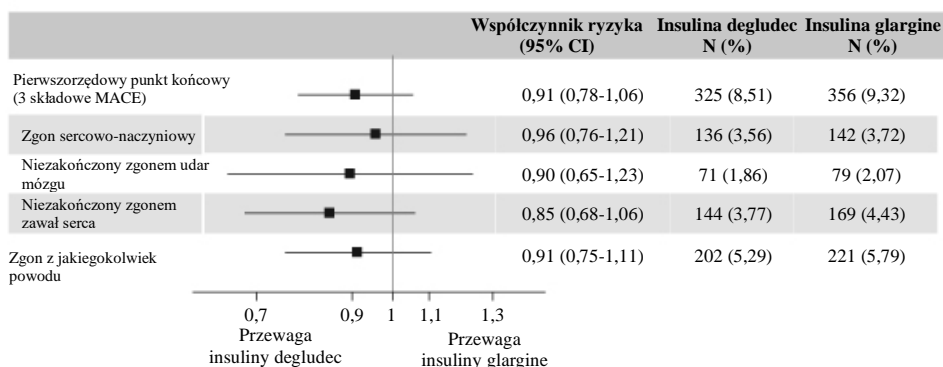
	Cukrzyca typu 1		Cukrzyca typu 2	
	Tresiba ¹	Insulina glargine (100 jednostek/ml) ¹	Tresiba ²	Insulina glargine (100 jednostek/ml) ²
N	501		721	
HbA_{1c} (%)				
Punkt wyjściowy	7,6		7,6	
Koniec leczenia	6,9	6,9	7,1	7,0
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)				
Punkt wyjściowy	9,4		7,6	
Koniec leczenia	7,5	8,4	6,0	6,1
Wskaźnik ciężkiej hipoglikemii³				
Okres badania ⁴	0,69	0,92	0,05	0,09
	<i>Stosunek: 0,65 [0,48; 0,89]</i>		<i>Stosunek: 0,54 [0,21; 1,42]</i>	
Wskaźnik ciężkiej lub objawowej hipoglikemii potwierdzonej na podstawie stężenia glukozy we krwi^{3,5}				
Okres badania ⁴	22,01	24,63	1,86	2,65
	<i>Stosunek: 0,89 [0,85; 0,94]</i>		<i>Stosunek: 0,70 [0,61; 0,80]</i>	
Wskaźnik ciężkiej lub objawowej nocnej hipoglikemii potwierdzonej na podstawie stężenia glukozy we krwi^{3,5}				
Okres badania ⁴	2,77	4,29	0,55	0,94
	<i>Stosunek: 0,64 [0,56; 0,73]</i>		<i>Stosunek: 0,58 [0,46; 0,74]</i>	

- 1 Schemat raz na dobę + insulina aspart w celu pokrycia zapotrzebowania na insulinę posiłkową.
- 2 Schemat raz na dobę ± doustne leki przeciwcukrzycowe (dowolne skojarzone leczenie z metforminą, inhibitorem dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), inhibitorem alfa-glukozydazy, tiazolidynedionami oraz inhibitorem sodowo-glukozowego kotransportera-2).
- 3 Na pacjento-rok ekspozycji.
- 4 Epizody pojawiające się od 16 tygodnia w każdym z okresów leczenia
- 5 Objawowa hipoglikemia potwierdzona na podstawie stężenia glukozy we krwi („blood glucose”, BG) zdefiniowano jako epizody potwierdzone na podstawie stężenia glukozy w osoczu <3,1 mmol/l z objawami odpowiadającymi hipoglikemii. Nocną potwierdzoną hipoglikemię zdefiniowano jako epizody między północą a 6 rano.

Ocena parametrów układu sercowo-naczyniowego

DEVOTE to randomizowane, podwójnie zaślepienie oraz zależne od wystąpienia incydentu badanie kliniczne z medianą czasu trwania wynoszącą 2 lata, porównujące bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe produktu leczniczego Tresiba versus insulina glargine (100 jednostek/ml) u 7637 pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (3-składowe MACE): zgonu sercowo-naczyniowego, niezakończony zgonem zawału serca, niezakończony zgonem udaru mózgu. Badanie to zostało zaprojektowane w celu wykazania równoważności produktu leczniczego Tresiba 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 produktu leczniczego Tresiba 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.



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 (incydenty sercowo-naczyniowe) w badaniu DEVOTE

Wyjściowa wartość HbA_{1c} w obu grupach wynosiła 8,4%, a po 2 latach wartość HbA_{1c} w obu grupach (pacjenci leczeni produktem leczniczym Tresiba oraz insuliną glargine) wynosiła 7,5 %.

Produkt leczniczy Tresiba wykazał przewagę nad insuliną glargine poprzez niższy wskaźnik wystąpienia ciężkich przypadków hipoglikemii oraz niższy odsetek pacjentów doświadczających ciężkiej hipoglikemii. Wskaźnik wystąpienia ciężkiej hipoglikemii nocnej był znacznie niższy dla produktu leczniczego Tresiba w porównaniu do insuliny glargine (Tabela 7).

Tabela 7 Wyniki badania klinicznego DEVOTE

	Tresiba ¹	Insulina glargine (100 jednostek/ml) ¹
N	3818	3819
Wskaźnik hipoglikemii (na 100 pacjento-lat obserwacji)		
Ciężka	3,70	6,25
	Stosunek: 0,60 [0,48; 0,76]	

Ciężka nocna ²	0,65	1,40
	<i>Stosunek: 0,47 [0,31; 0,73]</i>	
Odsetek pacjentów z hipoglikemią (procent pacjentów)		
Ciężka	4,9	6,6
	<i>Iloraz szans: 0,73 [0,60; 0,89]</i>	

¹ Dodatkowo do standardowego leczenia cukrzycy oraz chorób sercowo-naczyniowych.

² Ciężka hipoglikemia nocna została zdefiniowana jako zdarzenie, które wystąpiło pomiędzy północą a 6 rano.

Ciąża

Produkt Tresiba badano w trakcie otwartego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie; w trakcie badania kobiety z cukrzycą typu 1 będące w ciąży leczone w schemacie baza-bolus z zastosowaniem produktu Tresiba (92 kobiety) lub insuliny detemir (96 kobiet) jako insuliny bazowej, oba produkty w skojarzeniu z insuliną aspart jako insuliną posiłkową (EXPECT).

Produkt Tresiba był równoważny w porównaniu z insuliną detemir, co określono na podstawie pomiaru stężenia HbA_{1c} dokonanego podczas ostatniej przed porodem planowej wizyty związanej z pomiarem HbA_{1c}, która miała miejsce po 16 tygodniu ciąży. Ponadto, nie zaobserwowano różnic między grupami terapeutycznymi w zakresie kontroli glikemii w czasie ciąży (zmiana stężenia HbA_{1c}, stężenia glukozy w osoczu na czczo i stężenia glukozy w osoczu po posiłku).

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic dotyczących produktu Tresiba i insuliny detemir w zakresie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu u matki: hipoglikemia, poród przedwczesny i zdarzenia niepożądane podczas ciąży. Stan przedrzucawkowy zgłoszono u 12 pacjentek leczonych produktem Tresiba (13,2%) i u 7 pacjentek (7,4%) leczonych insuliną detemir. Nieplanowane cięcia cesarskie przeprowadzono u 23 pacjentek (25,3%) leczonych produktem Tresiba i u 15 pacjentek (16,0%) leczonych insuliną detemir. Większość zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w obu grupach miała charakter nieciężki, umiarkowane nasilenie i mało prawdopodobny związek z badanym produktem, a ich wynik określono jako „wyzdrowienie/ustąpienie”. Nie zgłoszono żadnych zgonów u pacjentek zrandomizowanych do udziału w badaniu.

Nie zgłoszono żadnego przypadku śmierci okołoporodowej ani śmierci w okresie noworodkowym. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic pomiędzy produktem Tresiba a insuliną detemir w zakresie punktów końcowych związanych z ciążą (wczesna śmierć płodu, obecność poważnych wad płodu, hipoglikemia u noworodka, śmierć okołoporodowa, śmierć w okresie noworodkowym, makrosomia płodu, większa masa ciała płodu niż wskazywałby na to wiek ciążowy oraz działania niepożądane u niemowląt w okresie 30 dni od urodzenia).

Dzieci i młodzież

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

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

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Tresiba badano w 26-tygodniowym, kontrolowanym, randomizowanym w stosunku 1:1 badaniu klinicznym, przeprowadzonym wśród dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 (liczba pacjentów, n=350) i przedłużonym o kolejne 26 tygodni (n=280). Produkt leczniczy Tresiba stosowano u 43 dzieci w wieku od 1 do 5 lat, 70 dzieci w wieku od 6 do 11 lat oraz 61 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat. Podawanie produktu leczniczego Tresiba raz na dobę spowodowało podobne obniżenie HbA_{1c} w 52. tygodniu oraz większe obniżenie glikemii na czczo w stosunku do wartości wyjściowej, w porównaniu do leku porównawczego, insuliny detemir podawanej raz lub dwa razy na dobę. Wyniki te osiągnięto po obniżeniu o 30% dawki dobowej produktu leczniczego Tresiba w stosunku do insuliny detemir. Częstość występowania (na pacjento-rok ekspozycji) ciężkiej hipoglikemii (definicja ISPAD; 0,51

w porównaniu do 0,33), potwierdzonej hipoglikemii (57,71 w porównaniu do 54,05) oraz nocnej potwierdzonej hipoglikemii (6,03 w porównaniu do 7,60) była porównywalna dla produktu leczniczego Tresiba i insuliny detemir. W obu grupach terapeutycznych, u dzieci w wieku od 6 do 11 lat stwierdzono większy wskaźnik potwierdzonej hipoglikemii niż w innych grupach wiekowych. Wśród dzieci w wieku od 6 do 11 lat leczonych produktem leczniczym Tresiba stwierdzono większy wskaźnik ciężkiej hipoglikemii. Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii z ketozą była znacząco niższa w grupie leczonej produktem leczniczym Tresiba, w porównaniu do grupy leczonej insuliną detemir (0,68 i 1,09, odpowiednio). Nie odnotowano kwestii bezpieczeństwa dotyczących produktu leczniczego Tresiba w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych i standardowych parametrów bezpieczeństwa. Rozwój przeciwciał był niewielki i nie miał znaczenia klinicznego. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u nastoletnich pacjentów z cukrzycą typu 2 zostały ekstrapolowane z danych dotyczących młodzieży i dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Uzyskane wyniki uzasadniają stosowanie produktu leczniczego Tresiba u nastoletnich pacjentów z cukrzycą typu 2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Liniowość

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

Płeć

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

Podeszły wiek, rasa, zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

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

Nie wolno dodawać produktu leczniczego Tresiba do płynów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

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

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

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

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

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

Po pierwszym otwarciu lub doraźny zapas: przechowywać przez maksymalnie 8 tygodni. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce. Przechowywać wkłady w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Przed pierwszym użyciem

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

Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.

W celu ochrony przed światłem, nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

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

Przed pierwszym użyciem

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

Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.

W celu ochrony przed światłem, nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

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

Przed pierwszym użyciem

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

Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.

Przechowywać wkłady w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wielkości opakowań: 1 (z igłami lub bez), 2 (bez igieł), 3 (bez igieł), 5 (bez igieł) i opakowanie zbiorcze zawierające 6 (2 opakowania po 3) (bez igieł) fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wielkości opakowań: 5 i 10 wkładów.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Nie wolno stosować produktu leczniczego Tresiba, 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 niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania, patrz ulotka dla pacjenta.

Produkt leczniczy Tresiba w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu jest dostępny w dwóch mocach. Informacja „Tresiba 100 jednostek/ml” lub „Tresiba 200 jednostek/ml” jest w sposób czytelny umieszczona na etykiecie oraz opakowaniu zewnętrznym wstrzykiwacza.

Tresiba, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Opakowanie zewnętrzne oraz etykieta produktu leczniczego Tresiba 100 jednostek/ml jest w kolorze jasnozielonym.

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz (FlexTouch) przeznaczony jest do stosowania z igłami do wstrzykiwań NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm.

Dostarcza od 1 do 80 jednostek w odstępach co 1 jednostkę. Należy przestrzegać szczegółowych instrukcji stosowania dołączonych do fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza.

Tresiba, 200 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Opakowanie zewnętrzne oraz etykieta produktu leczniczego Tresiba 200 jednostek/ml jest w kolorze ciemnozielonym z motywem pasków. Na opakowaniu zewnętrznym oraz etykiecie tego produktu leczniczego w czerwonym polu została umieszczona informacja o jego mocy.

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz (FlexTouch) przeznaczony jest do stosowania z igłami do wstrzykiwań NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm.

Dostarcza od 2 do 160 jednostek w odstępach co 2 jednostki. Należy przestrzegać szczegółowych instrukcji stosowania dołączonych do fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

EU/1/12/807/004
EU/1/12/807/005

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

EU/1/12/807/009
EU/1/12/807/006
EU/1/12/807/010
EU/1/12/807/012
EU/1/12/807/013
EU/1/12/807/015
EU/1/12/807/016

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

EU/1/12/807/007
EU/1/12/807/008

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 września 2017

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

01/2022

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