

Збирен извештај за особините на лекот



1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Ризодег® ФлексТач® 100 единици/ml раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало
Ризодег® ФлексПен® 100 единици/ml раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml раствор содржи 100 единици insulin degludec/insulin aspart* во однос 70/30 (еквивалентно на 2,56 mg insulin degludec и 1,05 mg insulin aspart).

Ризодег® ФлексТач® 100 единици/ml раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало

Едно претходно наполнето пенкало содржи 300 единици insulin degludec/insulin aspart во 3 ml раствор.

Ризодег® ФлексПен® 100 единици/ml раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало

Едно претходно наполнето пенкало содржи 300 единици insulin degludec/insulin aspart во 3 ml раствор.

*Произведен во култура на *Saccharomyces cerevisiae* со рекомбинантна ДНК технологија.

За целата листа на помошни супстанции, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Ризодег® ФлексТач® 100 единици/ml раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало

Раствор за инјектирање.

Ризодег® ФлексПен® 100 единици/ml раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало

Раствор за инјектирање.

Бистар, безбоен, неутрален раствор.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации



Третман на дијабетес мелитус кај возрасни, адолесценти и деца на возраст од 2 години и повеќе.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Дозирање

Овој медицински продукт претставува растворлив инсулински продукт, составен од базален insulin degludec и прандијален брзо-дејствувачки insulin aspart.

Јачината на инсулинските аналози, вклучувајќи го и Ризодег®, се изразува во единици (U). Една (1) единица (U) од овој инсулин соодветствува на 1 интернационална единица (IU) хуман инсулин, 1 единица insulin glargine, 1 единица insulin detemir или 1 единица бифазен insulin aspart.

Дозирањето на Ризодег® треба да се приспособи индивидуално согласно потребите на пациентот. Се препорачува дозните приспособувања примарно да бидат базирани на мерењата на плазма гликемија на гладно.

Приспособувањето на дозата може да е неопходно, доколку пациентите ја зголемат нивната физичката активност, го променат нивниот вообичаен режим на исхрана или за време на придружни болести.

Пациенти со дијабетес мелитус тип 2

Ризодег® може да се администрира еднаш или двапати дневно со главниот оброк (оброци) самостојно, во комбинација со орални анти-дијабетични лекови, како и во комбинација со болус инсулин (видете го делот 5.1). При користење на Ризодег® еднаш дневно, треба да се земе предвид користење двапати дневно доколку се потребни повисоки дози, пр. за да се спречи хипогликемија. Поделете ја дозата согласно потребите на пациентот и администрирајте го лекот со главните оброци.

Пациенти со дијабетес мелитус тип 1,

Ризодег® може да се администрира еднаш дневно со оброк во комбинација со кратко-/брзо-дејствувачки инсулин при останатите оброци.

Флексибилност во времето на дозирање

Ризодег® овозможува флексибилност во времето за инсулинска администрација, доколку се дозира со главниот оброк (оброци).

Доколку дозата на Ризодег® се пропушти, пациентот може да ја земе пропуштената доза со следниот оброк во текот на денот, а потоа да продолжи со вообичаениот распоред на дозирање. Пациентите не треба да земаат дополнителна доза за да ја надоместат пропуштената.

Иницијација

Пациенти со дијабетес мелитус тип 2

Препорачана почетна дневна доза е 10 единици со оброкот (оброците), проследено со индивидуално приспособување на дозата.

Пациенти со дијабетес мелитус тип 1



Препорачана почетна доза на Ризодег® е 60-70% од вкупните дневни инсулински потреби. Ризодег® е наменет да се користи еднаш-дневно за време на оброк во комбинација со кратко-/брзо-дејствувачки инсулин при останатите оброци, проследено со индивидуални приспособувања на дозата.

Префрлување од други инсулински медицински препарати

Внимателно мониторирање на гликемијата се препорачува за време на префрлувањето и за време на следните недели. Треба да се приспособат дозите и времето на примање на брзо-дејствувачки и кратко-дејствувачки инсулински препарати како и придружниот антидијабетичен третман.

Пациенти со дијабетес мелитус тип 2

Кај пациенти кои примаат базален или премиксен инсулин еднаш на ден, префрлувањето на Ризодег® дозиран еднаш или двапати дневно, може да се прави единица за единица во вкупна дневна доза на инсулин иста како претходната вкупна дневна доза на инсулин.

Кај пациенти кои примаат базален или премиксен инсулин повеќе од еднаш на ден, префрлувањето на Ризодег® дозиран еднаш или двапати дневно, може да се прави единица за единица во вкупна дневна доза на инсулин иста како претходната вкупна дневна доза на инсулин.

Пациентите кои се префрлуваат од базал/болус инсулинска терапија на Ризодег®, треба да ја претворат нивната доза врз основа на индивидуалните потреби. Генерално, пациентите се иницирани со истиот број базални единици.

Пациенти со дијабетес мелитус тип 1

Препорачана почетна доза на Ризодег® е 60-70% од вкупните дневни инсулински потреби, во комбинација со кратко-/брзо-дејствувачки инсулин при останатите оброци, проследено со индивидуални приспособувања на дозата.

Посебна група на пациенти

Постари пациенти (≥ 65 години старост)

Ризодег® може да се користи кај постари пациенти. Мониторирањето на гликемијата треба да се интензивира и дозата на инсулин треба да се приспособи според индивидуалните потреби (видете во делот 5.2).

Ренално и хепатално нарушување

Ризодег® може да се користи кај пациенти со ренално и хепатално нарушување. Мониторирањето на гликемијата треба да се интензивира и дозата на инсулин треба да се приспособи според индивидуалните потреби (видете во делот 5.2).

Педијатриска популација

Нема клиничко искуство од употребата на Ризодег® кај деца на возраст под 2 години.

Ризодег® може да се користи кај адолесценти и деца од 2 години и повеќе (видете во делот 5.1). Кога се менува од друг инсулински режим на Ризодег®, на индивидуална основа треба да се земе предвид намалување на дозата на вкупниот инсулин, за да се минимизира ризикот од хипогликемија (видете во делот 4.4).

Ризодег® треба да се користи со посебно внимание кај деца на возраст од 2 до 5 години, бидејќи податоците од клиничките студии покажуваат дека постои поголем ризик за сериозни хипогликемии кај деца во оваа возрасна група (видете во делот 4.4, 4.8 и 5.1).

Начин на администрација

Ризодег® е наменет исклучиво за супкутана употреба.

Ризодег® не смее да се администрира интравенски, бидејќи тоа може да резултира со тешка хипогликемија.

Ризодег® не смее да се администрира интрамускулно, бидејќи тоа може да ја промени апсорпцијата.

Ризодег® не смее да се користи со инсулински инфузии пумпи.

Ризодег® не смее да се извлекува од патронот на претходно наполнетото пенкало во шприц (видете во делот 4.4).

Ризодег® се применува супкутано со инјектирање во абдоминалниот сид, надлактицата или натколеницата. Местата на инјектирање секогаш треба да се менуваат во рамките на истата регија со цел да се намали ризикот од липодистрофија и кожна амилоидоза (видете во деловите 4.4 и 4.8).

Пациентите треба да се обучат секогаш да користат нова игла. Повторна употреба на иглите од пенкалата за инсулин го зголемуваат ризикот од блокирање на иглата, што може да придонесе за помало или поголемо дозирање. Во случај на блокирани игли, пациентот мора да ги следи инструкциите опишани во инструкциите за користење во склоп на Упатството за употреба.

Ризодег® ФлексТач® 100 единици/ml раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало

Ризодег® е претходно наполнето пенкало, направено за употреба со НовоФаин® или НовоТвист® иглите. Претходно наполнетото пенкало испорачува 1-80 единици во чекори од по 1 единица.

Ризодег® ФлексПен® 100 единици/ml раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало

Ризодег® е претходно наполнето пенкало, направено за употреба со НовоФаин® или НовоТвист® иглите. Претходно наполнетото пенкало испорачува 1-60 единици во чекори од по 1 единица.

4.3. Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции содржани во делот 6.1.



4.4. Посебни предупредувања и мерки на особена претпазливост при употреба

Хипогликемија

Пропуштањето на оброк или непланирана напорна физичка активност може да доведе до хипогликемија.

Хипогликемија може да се појави доколку инсулинската доза е превисока во однос на инсулинските потреби (видете во деловите 4.5, 4.8 и 4.9).

Кај деца, треба посебно да се внимава инсулинската доза да одговара со внесот на храна и физичката активност, за да се минимизира ризикот од хипогликемија. Ризодег® може да е поврзан со зголемена појава на тешки хипогликемии во споредба со базал-болус режимот кај педијатриска популација, посебно кај деца од 2 до 5 години (видете во делот 5.1). Кај оваа старосна група, употребата на Ризодег® треба да се проценува индивидуално.

Пациентите чија што контрола на гликемија е значително подобрена (на пр. преку интензивирана инсулинска терапија), може да почувствуваат промена во нивните вообичаени предупредувачки симптоми на хипогликемија и треба да бидат соодветно советувани. Вообичаените предупредувачки симптоми може да исчезнат при долготраен дијабетес.

Придружните заболувања, особено инфекциите и состојбите на треска, обично ја зголемуваат потребата на пациентите од инсулин. Придружните заболувања на бубрезите, црниот дроб или надбубрежната, хипофизата или тиреоидната жлезда може да доведат до потреба од промени во инсулинската доза.

Како и со другите базални инсулини или инсулински производи со базална компонента, пролонгираниот ефект на Ризодег® може да го одложи опоравувањето од хипогликемија.

Хипергликемија

Во случаи на тешка хипергликемија, се препорачува администрирање на брзо-дејствувачки инсулин.

Несоодветното дозирање и/или прекин на третманот кај пациенти на инсулин, може да доведе до хипергликемија и дијабетична кетоацидоза. Понатаму, придружните болести, посебно инфекциите, може да доведат до хипергликемија и да ја зголемат потребата од инсулин.

Вообичаено, првите симптоми на хипергликемија се јавуваат постепено, во текот на повеќе часови или денови. Тие вклучуваат жед, зачестено мокрење, чувство на гадење, повраќање, чувство на сонливост, црвена сува кожа, сува уста, губиток на апетит и здив со мирис на ацетон. Кај дијабетес тип 1, нетретираните состојби на хипергликемија на крајот доведуваат до дијабетична кетоацидоза, што е потенцијално летална.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Пациентите мора да бидат советувани да вршат континуирана ротација на местото на инјектирање за да го намалат ризикот од развој на липодистрофија и кожна амилоидоза. Постои потенцијален ризик од одложена апсорпција на инсулинот и влошена гликемиска контрола по инсулински инјекции на места со овие реакции. Пријавено е дека ненадејна промена на местото на инјектирање во место коешто не е афектирано може да резултира со хипогликемија. Се препорачува следење на гликемијата по промена на местото на инјектирање од афектирано место во место коешто не е афектирано и може да се земе предвид приспособување на дозата на антидијабетичните лекови.

Префрлување од други инсулински медицински препарати

Префрлувањето на пациентот на друг вид, марка или производител на инсулин треба да се изведе под строг лекарски надзор и може да доведе до потреба за промена на дозата.

Комбинација на pioglitazone со други инсулински медицински препарати

Случаи на срцева слабост беа пријавени кога pioglitazone беше користен во комбинација со инсулин, особено кај пациентите со ризик фактори за развој на срцева слабост. Ова треба да се има предвид доколку се разгледува третман со комбинација од pioglitazone и



Ризодег®. Доколку се користи оваа комбинација, пациентите треба да се следат за знаци и симптоми на срцева слабост, пораст на тежината и едем. Pioglitazone треба да се прекине доколку се појави влошување на кардијалните симптоми.

Очни нарушувања

Интензивираната инсулинска терапија со нагло подобрена гликемиска контрола може да биде поврзана со привремено влошување на дијабетичната ретинопатија, додека долготрајното подобрување на гликемиската контрола го намалува ризикот од прогресија на дијабетичната ретинопатија.

Избегнување на случајна замена

Пациентите треба да бидат советувани пред секое инјектирање секогаш да ја проверат налепницата на инсулинот, како би се избегнала случајна замена на Ризодег® со други инсулински производи.

Пациентите мора визуелно да ги проверат избраните единици на бројачот на доза на пенкалото. Затоа барање за пациентите кои си само-инјектираат инсулин е да можат да го прочитаат бројачот на доза на пенкалото. На пациентите кои се слепи или имаат намален вид, треба да им се укаже секогаш да побараат помош/асистенција од друга личност, која има добар вид и е обучена да ги користи инсулинските помагала.

За да се спречат грешки во дозирање и потенцијално прекумерно дозирање, пациентите и здравствените професионалци никогаш не треба да користат шприц за да го извадат медицинскиот производ од патронот во претходно наполнетото пенкало.

Во случај на блокирани игли, пациентите мора да ги следат инструкциите опишани во инструкциите за употреба содржани во Упатството за употреба (видете во делот 6.6)

Антитела на инсулин

Примањето инсулин може да доведе до формирање на антитела на инсулин. Во ретки случаи, присуството на вакви антитела на инсулин, може да доведе до неопходно приспособување на дозата на инсулин со цел да се корегира тенденцијата за хипер- или хипогликемија.

Натриум

Ризодег® содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза, односно се смета за „производ без натриум“.

Следливост

Со цел да се подобри следливоста на биолошките медицински производи, името и бројот на серија на администрираниот производ треба да се забележи.

4.5. Интеракции со други медицински препарати и други форми на интеракција

За извесен број на лекови се знае дека имаат дејство врз метаболизмот на гликозата.

Следните супстанции можат да ја намалат потребата од инсулин

Орални антидијабетични лекови, GLP-1 рецептор агонисти, инхибитори на моноамино оксидаза (MAO – инхибитори), бета блокатори, инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим (AKE) инхибитори, салицилати, анаболни стероиди и сулфонамиди.

Следните супстанции можат да ја зголемат потребата од инсулин

Орални контрацептиви, тиазиди, глукокортикоиди, тиреоидни хормони, симпатомиметици, хормон на раст и даназол.

Бета-блокаторите може да ги маскираат симптомите на хипогликемија.

Октреотид/ланреотид може да ја зголемат или намалат потребата од инсулин.

Алкохолот може да го интензивира или да го редуцира хипогликемиското дејство на инсулинот.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Не постојат клинички искуства за употребата на Ризодег® кај бремени жени.

Репродуктивните студии на животни не покажаа разлика помеѓу insulin degludec и хуманиот инсулин во однос на ембриотоксичност и тератогеност.

Генерално, интензивирана гликемиска контрола и следење на бремените жени со дијабетес се препорачуваат за време на бременоста и при планирање на бременост. Потребите од инсулин обично се намалуваат во првиот триместар, а потоа се зголемуваат во текот на вториот и третиот триместар. После породувањето, потребата од инсулин рапидно се враќа на нивоата пред бременоста.

Доење

Не постои клиничко искуство со Ризодег® за време на доење. Кај стаорци, insulin degludec бил секретирани во млекото; концентрацијата во млекото била пониска од онаа во плазмата.

Не се знае дали insulin degludec/insulin aspart се излучува во хуманото млеко. Не се предвидени никакви метаболни ефекти кај новороденчињата/доенчињата.

Плодност

Анималните студии со insulin degludec не откриле штетни дејства врз плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење и користење машини

Овој медицински производ нема или има занемарлив ефект врз способноста за возење и користење машини.

Како и да е, способноста на пациентот да се концентрира и реагира може да биде нарушена како резултат на хипогликемија. Ова може да претставува ризик во ситуации каде овие способности се од особено значење (на пр. возење автомобил или управување со машини).

На пациентите треба да им се советува да преземат мерки на претпазливост за да избегнат хипогликемија за време на возење. Ова е особено важно за оние што имаат намалена или отсутна свесност за предупредувачките знаци на хипогликемија или имаат чести епизоди на хипогликемија. Во овие околности треба да се разгледа дали да се препорача возење.

4.8 Несакани дејства

Збирно резиме на безбедносниот профил

Најчесто пријавено несакано дејство во тек на терапијата е хипогликемијата (видете подолу во делот "Опис на селектираните несакани дејства").



Табеларен приказ на несаканите дејства

Несаканите дејства кои се наведени подолу се базираат на податоците од клиничките студии и се класифицирани според MedDRA класа на органски системи. Категориите на честотата се дефинирани според следнава конвенција: Многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$); многу ретки ($< 1/10.000$), непознати (не може да се пресмета од достапните податоци).

Класа на органски системи	Честота	Несакана реакција
Нарушувања на имунолошкиот систем	Ретко	Хиперсензитивност Уртикарија
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Многу често	Хипогликемија
Нарушување на кожата и поткожно ткиво	Непознато	Липодистрофија Кожна амилоидоза [†]
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Често	Реакции на местото на инјектирање
	Невообичаено	Периферен едем

[†]ADR од постмаркетиншки извори.

Опис на селектираните несакани дејства

Нарушувања на имунолошкиот систем

При употреба на инсулински препарати, може да се појават алергиски реакции. Непосредните алергиски реакции на самиот инсулин или на екципиенсите можат да бидат потенцијално живото-загрозувачки.

Со Ризодег®, хиперсензитивност (манифестирана со отекување на јазикот и усните, дијареа, гадење, замор и чешање) и уртикарија, биле ретко пријавувани.

Хипогликемија

Хипогликемија може да се појави доколку инсулинската доза е многу висока во однос на потребата од инсулин. Тешка хипогликемија може да доведе до губење на свеста и/или конвулзии и може да резултира со привремено или трајно оштетување на мозокот или дури со смрт. Симптомите на хипогликемија најчесто се појавуваат ненадејно. Може да се манифестираат со препотување со студена пот, студена бледа кожа, замор, нервоза или тремор, анксиозност, невообичаен замор или слабост, конфузија, потешкотии во концентрирањето, поспаност, интензивна глад, промени во видот, главоболка, гадење и палпитации.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Липодистрофија (вклучувајќи липохипертрофија, липоатрофија) и кожна амилоидоза може да се појават на местата на инјектирање и да ја одложат локалната апсорпција на инсулинот. Континуирано ротирање на местото на инјектирање во рамки на определена регија може да помогне за намалување или спречување на овие реакции (погледнете го делот 4.4).

Реакции на местото на инјектирање

Реакции на местото на инјектирање (вклучувајќи хематом на местото на инјектирање, болка, хеморагија, еритема, нодули, оток, обезбојување, пруритус, топлина и грутки на



местото на инјектирање) се појавиле кај пациенти третирани со Ризодег®. Овие реакции се вообичаено благи и минливи и нормално исчезнуваат при континуиран третман.

Педијатриска популација

Ризодег® бил администриран кај деца и адолесценти до 18 години заради испитување на фармакокинетските својства (видете го делот 5.2). Безбедноста и ефикасноста се докажани во клинички студии кај деца од 2 до 18 години. Честотата, типот и сериозноста на несаканите реакции кај педијатриската популација не индицира разлики во однос на искуството кај општата дијабетична популација, со исклучок на сигнал за зголемена појава на тешка хипогликемија во споредба со базал-болус режимот кај педијатриската популација, особено кај деца од 2 до 5 години (видете го делот 4.2, 4.4 и 5.1).

Друга посебна популација

Врз основа на резултатите од клиничките студии, честотата, видот и сериозноста на несаканите реакции забележани кај постари пациенти и кај пациенти со ренални или хепатални нарушувања не укажуваат на некакви разлики во однос на пошироките искуства кај општата популација.

Пријавување сомнеж за несакани дејства

Пријавувањето сомнеж за несакани дејства по добиено одобрение за ставање на лекот во промет е важно. Тоа овозможува континуирано следење на балансот меѓу користа/ризикот на самиот лек. Здравствените работници се повикуваат да ги пријават сите сомнежи за несакани реакции преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Не може да се дефинира специфично предозирање со инсулин. Сепак, хипогликемија може да се развие во последователни фази ако администрираната доза е повисока во однос на потребите на пациентот:

- Епизодите на лесна хипогликемија може да се третираат со орална примена на гликоза или други производи кои содржат шеќер. Затоа се препорачува пациентот со дијабетес постојано да носи со себе производи кои содржат шеќер.
- Епизодите на тешка хипогликемија, кога пациентот не е способен да се погрижи за себеси, може да се третираат со глукагон или со гликоза применета интравенски од страна на лекар. Гликозата мора да се даде интравенски ако пациентот не одговара на терапијата со глукагон во период од 10 до 15 минути. По освестувањето на пациентот, се препорачува орално да му се дадат јаглехидрати, како би се спречила повторна појава на хипогликемија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармако-терапевтска група: Лекови за дијабетес. Инсулини и аналози за инјектирање, со средно или долго дејство комбинирани со брзо дејствувачки инсулин. АТЦ код: A10AD06.



Механизам на дејство

Insulin degludec и insulin aspart се врзуваат специфично за хуманите инсулински рецептори и тоа резултира со ист фармаколошки ефект како хуманиот инсулин.

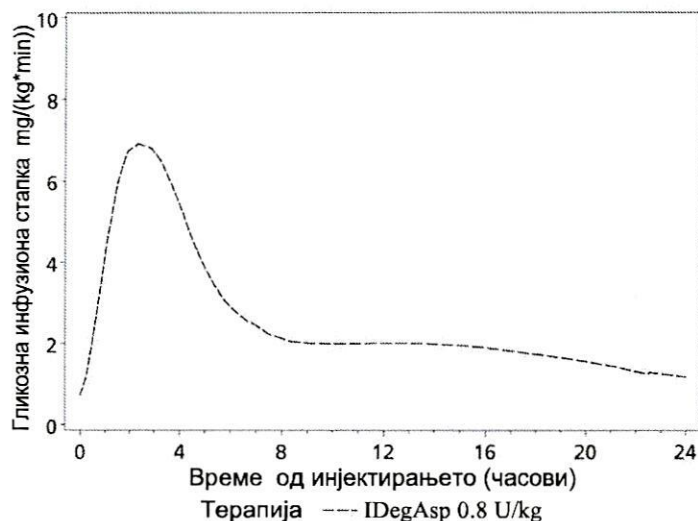
Дејството на инсулинот да ја намалува гликемијата настанува поради олеснетото преземање на гликозата преку врзување на инсулинот со рецептори на мускулните и адипозните клетки и истовремена инхибиција на ослободувањето на гликозата од црниот дроб.

Фармакодинамски својства

Фармакодинамскиот ефект на Ризодег® е изразито одделен за двете компоненти (Слика 1) и крајниот профил на дејство ги рефлектира индивидуалните компоненти, брзо дејствувачката insulin aspart и базалната компонента insulin degludec .

Базалната компонента на Ризодег® (insulin degludec), формира растворливи мулти-хексамери после супкутано инјектирање, што резултира со формирање на депо од кое insulin degludec континуирано и бавно се апсорбира во циркулацијата, што води до рамен и стабилен гликозо-намалувачки ефект. Овој ефект се одржува во ко-формулација со insulin aspart и не интерферира со мономерите на брзо дејствувачкиот insulin aspart.

Ризодег® има брз почеток на дејство, кое настапува веднаш после инјектирањето и ги покрива инсулинските потреби за време на оброк, додека базалната компонента има рамен и стабилен профил на дејство и континуирано ги покрива базалните инсулински потреби. Траењето на дејството на единечна доза на Ризодег® е повеќе од 24 часа.



Слика 1: Фармакодинамика, единечна доза – Среден профил на гликозна инфузиона стапка - Пациенти со дијабетес тип 1 - 0.8 U/kg Ризодег® - Студија 3539

Вкупниот и максималниот ефект на Ризодег® во намалување на гликемијата се зголемува линеарно со зголемување на дозата.

Рамнотежна состојба настапува после 2-3 дена од администрирањето на дозата.



Нема разлика во фармакодинамскиот ефект на Ризодег® помеѓу постари и помлади пациенти.

Клиничка ефикасност и безбедност

Биле спроведени 7 мулти-национални студии во траење од 26 или 52 недели како рандомизирани, контролирани, отворени и treat-to target студии во кои 1761 пациент со дијабетес мелитус биле третирани со Ризодег® (1 студија со 362 пациенти со дијабетес мелитус тип 1 и 6 студии со 1399 пациенти со дијабетес мелитус тип 2). Во две студии со дијабетес мелитус тип 2, Ризодег® администриран еднаш на ден (е.д) бил споредуван со insulin glargine (100 единици/mL) (IGLar) е.д (Табела 1). Во две студии со дијабетес мелитус тип 2, Ризодег® администриран два пати на ден (д.д) , бил споредуван со бифазен insulin aspart 30 (BIAsp 30) администриран два пати на ден (Табела 2) и со insulin degludec (IDeg) администриран еднаш на ден плус insulin aspart (IAsp) администриран 2-4 пати дневно во една студија за дијабетес мелитус тип 2. Во една студија за дијабетес мелитус тип 2 Ризодег® администриран еднаш дневно бил споредуван со insulin glargine (IGLar) администриран еднаш дневно плус insulin aspart (IAsp) администриран еднаш дневно. По 26 недели од третманот, дозата на Ризодег® можела да се подели во администрација двапати дневно. Во сите клинички студии за дијабетес мелитус тип 2, орални антидијабетици биле дозволени. Исто така бил споредуван Ризодег® администриран еднаш на ден плус insulin aspart (IAsp), со еднаш или двапати дневно администриран insulin detemir (IDet) плус insulin aspart (IAsp), кај пациенти со дијабетес мелитус тип 1 (Табела 3).

При третирање до целни вредности неинфериорност во промените на HbA_{1c} од почетокот до крајот на студијата била потврдена во 6 од 7 студии наспроти сите компаратори, додека неинфериорност не била потврдена во една студија (споредба на IDegAsp администриран двапати дневно со IDeg администриран еднаш дневно плус IAsp администриран 2-4 пати дневно) за дијабетес мелитус тип 2.

Нема клинички значаен развој на инсулински антитела по долготраен третман со Ризодег®.

Пациенти со дијабетес мелитус тип 2

Во две студии во кои се користела комбинација на инсулин и орален антидијабетичен лек кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 кои не примале инсулин претходно (инсулин иницијација) и кај пациенти кои веќе користеле инсулин (интензивирање на инсулин), Ризодег® администриран еднаш на ден покажа слична гликемска контрола (HbA_{1c}) споредено со insulin glargine IGLar (администриран согласно со одобриениот начин на примена) (Табела 1). Бидејќи Ризодег® содржи брзо-дејствувачки прандијален инсулин (insulin aspart), прандијалната гликемска контрола при оброкот е подобрена, споредено со администрирање само на базален инсулин; видете ги резултатите од студијата во Табела 1. Понишка стапка на ноќна хипогликемија (дефинирана како епизоди помеѓу полноќ и 6 часот наутро, потврдени со плазма гликемија <3.1 mmol/L или пациентот не бил во состојба сам да се справи со неа) била забележана со Ризодег® споредено со insulin glargine (IGLar) (Табела 1).

Кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 Ризодег® администриран два пати на ден, покажал слична гликемска контрола (HbA_{1c}) споредено со бифазен insulin aspart 30 (BIAsp 30) администриран два пати на ден. Ризодег® покажал супериорно подобрување на нивоата на гликемија на гладно, споредено со пациентите третирани со бифазен insulin aspart 30 (BIAsp 30). Стапката на вкупна и ноќна хипогликемија со Ризодег® е помала (Табела 2).

Ризодег® администриран два пати дневно е споредуван со IDeg администриран еднаш дневно плус IAsp (2-4 дневни инјекции) кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 третирани

со базален инсулин кај кои е потребно интензивирање на третманот со инсулин за време на оброк. Дизајнот на оваа студија вклучил стандардизиран распоред на третман но дозволувал некои промени за да се задоволат индивидуалните потреби. Двата третмани довеле до подобрување на гликемиската контрола со проценета средна редукција со Ризодег® (-1.23%) наспроти IDeg плус IAsp (-1.42%) за примарниот краен исход- промена на HbA_{1c} од почетокот во 26 недели. Ова не ја задоволито претходно специфицираната граница на неинфериорност од 0.4% [0.18 (-0.04; 0.41)]. Немало статистички значајни разлики помеѓу двете групи на третман.

Во една клиничка студија на пациенти со дијабетес мелитус тип 2 третирани со базален инсулин, кои имале потреба од интензивирање на третманот со инсулин за време на оброк, Ризодег® администриран еднаш дневно бил споредуван со IGlarg администриран еднаш дневно плус IAsp администриран еднаш дневно во период од 26 недели. По 26 недели, дозата на Ризодег® можела да биде поделена во дозирање двапати дневно во групата на Ризодег® и дополнителни дози на IAsp можеле да бидат администрирани при други оброци (до 3 пати дневно) во групата на IGlarg. Дизајнот на оваа студија вклучил стандардизиран распоред на третман, но дозволувал некои промени за да се задоволат индивидуалните потреби. Ризодег® администриран еднаш дневно покажал слична гликемска контрола (HbA_{1c}) споредено со IGlarg администриран еднаш дневно плус IAsp администриран еднаш дневно по 26 недели (проценети средни редукции се -1.01% наспроти -1.09%). Ризодег® администриран еднаш или двапати дневно покажал слична гликемска контрола (HbA_{1c}) споредено со IGlarg администриран еднаш дневно плус IAsp администриран 1-3 пати дневно по 38 недели (проценети средни редукции се -1.17% наспроти -1.26%). Ризодег® покажал пониска стапка на нокна хипогликемија споредено со IGlarg администриран еднаш дневно плус IAsp за време од 26 недели (0.42 наспроти 0.76 проценета стапка за година на изложеност на пациент) и 38 недели (0.51 наспроти 0.83 проценета стапка за година на изложеност на пациент).

Пациенти со дијабетес мелитус тип 1

Кај пациенти со дијабетес мелитус тип 1, третманот со Ризодег® администриран еднаш на ден плус insulin aspart (IAsp) за останатите оброци, покажал слична гликемска контрола (HbA_{1c} и гликемија на гладно) со пониска стапка на нокна хипогликемија, споредено со базал/болус режим со insulin detemir (IDet) плус insulin aspart (IAsp) при сите оброци (Табела 3).

Нема клинички значаен развој на инсулински антитела после долготраен третман со Ризодег®.

Табела 1 Резултати од две 26 неделни студии со Ризодег® администриран еднаш на ден кај дијабетес мелитус тип 2

	Ризодег (е.д) ¹ (пациенти кои не примале инсулин)	Insulin glargine (е.д) ¹ (пациенти кои не примале инсулин)	Ризодег (е.д) ² Корисници на инсулин	Insulin glargine (е.д) ² Корисници на инсулин
N	266	263	230	233
Среден HbA_{1c} (%)				
Крај на студија	7.2	7.2	7.3	7.4
Средна промена	-1.65	-1.72	-0.98	-1.00
	Разлика: 0.03 [-0.14; 0.20]		Разлика: -0.03 [-0.20; 0.14]	
Гликемија на гладно (FPG) (mmol/L)				
Крај на студија	6.8	6.3	6.3	6.0
Средна промена	-3.32	-4.02	-1.68	-1.88
	Разлика: 0.51 [0.09; 0.93]		Разлика: 0.33 [-0.11; 0.77]	

Прандијален плазма гликемиски инкремент 90 минути по примената доза со оброк (mmol/l)				
Крај на студија	1.9	3.4	1.2	2.6
Средна промена	-1.5	-0.3	-1.5	-0.6
Стапка на хипогликемија (на пациентова година на изложеност)				
Тешка	0.01	0.01	0.00	0.04
Потврдена ³	4.23	1.85	4.31	3.20
	Стапка: 2.17 [1.59; 2.94]		Стапка: 1.43 [1.07; 1.92]	
Потврдена ноќна ³	0.19	0.46	0.82	1.01
	Стапка: 0.29 [0.13; 0.65]		Стапка: 0.80 [0.49; 1.30]	

1 Дозен режим еднаш дневно + Метформин

2 Дозен режим еднаш дневно + метформин ± pioglitazone ± DPP-4-инхибитор

3 Потврдена хипогликемија била дефинирана како епизода потврдена со плазма гликемија <3.1 mmol/L или пациентот не бил во состојба сам да се справи со неа. Ноќна потврдена хипогликемија била дефинирана како епизода помеѓу полноќ и 6 часот наутро.

Табела 2 Резултати од две 26 неделни студии со Ризодег® администриран два пати на ден (д.д) кај дијабетес мелитус тип 2

	Ризодег (д.д) ¹ Корисници на инсулин	Бифазен Insulin aspart 30 (д.д) ¹ Корисници на инсулин	Ризодег (д.д) ² Корисници на инсулин	Бифазен Insulin aspart 30 (д.д) ² Корисници на инсулин
N	224	222	280	142
Среден HbA _{1c} (%)				
Крај на студија	7.1	7.1	7.1	7.0
Средна промена	-1.28	-1.30	-1.38	-1.42
	Разлика: -0.03 [-0.18;0.13]		Разлика: 0.05 [-0.10;0.20]	
FPG (mmol/L)				
Крај на студија	5.8	6.8	5.4	6.5
Средна промена	-3.09	-1.76	-2.55	-1.74
	Разлика: -1.14 [-1.53; -0.76]		Разлика: -1.06 [-1.43; -0.70]	
Стапка на хипогликемија (на пациентова година на изложеност)				
Тешка	0.09	0.25	0.05	0.03
Потврдена ³	9.72	13.96	9.56	9.52
	Стапка: 0.68 [0.52; 0.89]		Стапка: 1.00 [0.76; 1.32]	
Потврдена ноќна ³	0.74	2.53	1.11	1.55
	Стапка: 0.27 [0.18; 0.41]		Стапка: 0.67 [0.43; 1.06]	

1 Дозен режим двапати дневно ± метформин ± pioglitazone ± DPP-4-инхибитор

2 Дозен режим двапати дневно ± метформин

3 Потврдена хипогликемија била дефинирана како епизода потврдена со плазма гликемија <3.1 mmol/L или пациентот не бил во состојба сам да се справи со неа. Ноќна потврдена хипогликемија била дефинирана како епизода помеѓу полноќ и 6 часот наутро.

Табела 3 Резултати од 26 неделни студии со Ризодег® администриран еднаш дневно (е.д) кај пациенти со дијабетес мелитус тип 1

(е.д) кај пациенти со дијабетес мелитус тип 1		
	Ризодег (е.д) ¹	Insulin detemir (е.д/д.д) ²
N	366	182
Среден HbA_{1c} (%)		
Крај на студија	7.6	7.6
Средна промена	-0.73	-0.68
	Разлика: -0.05 [-0.18; 0.08]	
FPG (mmol/L)		
Крај на студија	8.7	8.6
Средна промена	-1.61	-2.41
	Разлика: 0.23 [-0.46; 0.91]	

Стапка на хипогликемија (на пациентова година на изложеност)		
Тешка	0.33	0.42
Потврдена ³	39.2	44.3
	Стапка: 0.91 [0.76; 1.09]	
Потврдена ноќна ³	3.71	5.72
	Стапка: 0.63 [0.49; 0.81]	

1 Дозен режим еднаш дневно+insulin aspart за да ги покрие инсулинските потреби за време на оброк .

2 Дозен режим еднаш или двапати дневно+insulin aspart за да ги покрие инсулинските потреби за време на оброк.

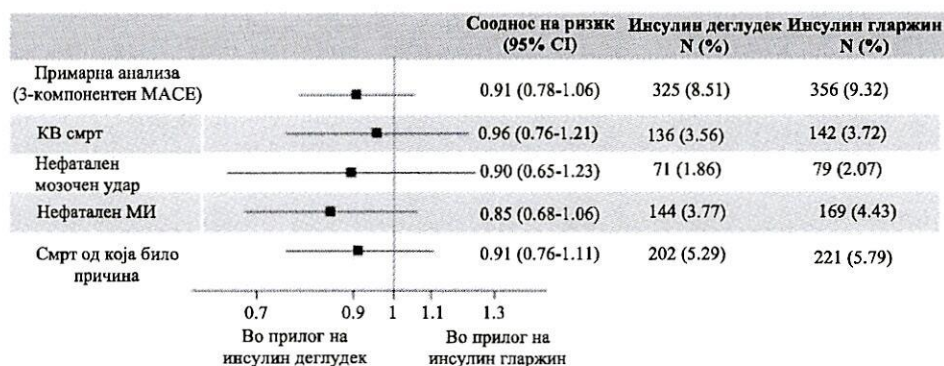
3 Потврдена хипогликемија била дефинирана како епизода потврдена со плазма гликемија <3.1 mmol/L или пациентот не бил во состојба сам да се справи со неа. Ноќна потврдена хипогликемија била дефинирана како епизода помеѓу полноќ и 6 часот наутро.

Кардиоваскуларна проценка

DEVOTE било рандомизирано, двојно слепо, клиничко испитување водено од настани што се фокусира на insulin degludec, компонентата со долго дејство на Ризодег®. Клиничкото испитување имало средно времетраење од 2 години и извршило споредување на кардиоваскуларната безбедност на insulin degludec наспроти insulin glargine (100 единици / ml) кај 7 637 пациенти со дијабетес тип 2 со висок ризик од кардиоваскуларни настани.

Примарната анализа била време од рандомизацијата до првата појава на 3-компонентен голем кардиоваскуларен несакан настан (MACE) дефиниран како кардиоваскуларна смрт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален мозочен удар. Клиничкото испитување било дизајнирано како неинфериорно клиничко испитување за да се исклучи претходно определената маргина на ризик од 1,3 за соодносот на ризик од MACE споредувајќи го insulin degludec со insulin glargine. Кардиоваскуларната безбедност на insulin degludec споредено со insulin glargine била докажана (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (слика 2).

Резултатите од анализа на подгрупите (на пример, пол, времетраење на дијабетес, група со КВ ризик и претходен режим на инсулин) биле во линија со примарната анализа. На почетокот, HbA_{1c} бил 8,4% во двете групи кои се третираат и по 2 години HbA_{1c} бил 7,5% и со insulin degludec и со insulin glargine.



N: Број на испитаници со прв ЕАС докажан настан во тек на клиничкото испитување. %: Процент на испитаници со прв ЕАС докажан настан во споредба со бројот на рандомизирани испитаници. ЕАС: Комитет за адјудикација на настан. КВ: кардиоваскуларен/-на/-но. CI: интервал на доверба.

Слика 2 Графикот (forest plot) од анализите на композитен 3-точковен MACE и индивидуални крајни кардиоваскуларни исходи во DEVOTE

Педијатриска популација

Европската Медицинска Агенција (ЕМА) ја повлече обврската да се поднесат резултати од студии со Ризодег® кај:



- Новороденчиња и доенчиња на возраст од раѓање до помалку од 12 месеци старост со дијабетес мелитус тип 1.
- Во сите подгрупи на педијатриска популација со дијабетес тип 2 (видете го делот 4.2).

Ефикасноста и безбедноста на Ризодег® беа разгледувани во рандомизирана контролирана клиничка студија кај деца и адолесценти со дијабетес мелитус тип 1, во период од 16 недели (n=362). Во групата третирана со Ризодег®, беа вклучени 40 деца на возраст од 2 до 5 години, 61 дете на возраст 6-11 години и 80 адолесценти на возраст од 12 до 17 години. Дозирањето на Ризодег® еднаш дневно со главниот оброк плус insulin aspart при останатите оброци, покажа слична редукција на HbA_{1c} во 16та недела и не покажа разлика во FPG и SMPG во споредба со компараторот insulin detemir, дозиран еднаш или двапати дневно плус insulin aspart за време на оброк. Во 16та недела средната вкупна дневна инсулинска доза беше 0,88 наспроти 1,01 единици/kg во групата со Ризодег® и со insulin detemir, соодветно. Стапките (настани по пациентова година на изложеност) на потврдени хипогликемии (ISPAD 2009 дефиниција: 46.23 наспроти 49.55) и нокни потврдени хипогликемии (5,77 наспроти 5,40) беа споредливи со Ризодег® наспроти insulin detemir, кадешто стапката на сериозна хипогликемија (0,26 наспроти 0,07) беше повисока во групата со Ризодег® иако разликата не беше статистички значајна. Неколку епизоди на сериозни хипогликемии беа пријавени во секоја група; забележаната стапка на сериозни хипогликемии во групата со Ризодег® беше повисока кај субјектите од 2 до 5 години во споредба со субјектите на возраст од 6 до 11 години или 12 до 17 години (0,42 наспроти 0,21 и 0,21, соодветно). Процената на ефикасноста и безбедноста кај адолесцентни пациенти со дијабетес мелитус тип 2 беше направена со користење на податоци од адолесценти и возрасни пациенти со дијабетес мелитус тип 1 и возрасни пациенти со дијабетес мелитус тип 2. Оваа проценка ја подржува употребата на Ризодег® кај адолесцентни пациенти со дијабетес мелитус тип 2.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

После супкутано инјектирање, се создаваат растворливи и стабилни мулти-хексамери на insulin degludec, формирајќи депо на инсулин во супкутаното ткиво, кои не интерферираат со брзо ослободувачките мономерите на insulin aspart во циркулацијата. Мономерите на insulin degludec постепено се одвојуваат од мулти-хексамерите, што резултира со бавна и континуирана испорака на insulin degludec во циркулацијата. Состојба на рамнотежна серумска концентрација со базалната компонента (insulin degludec) се постигнува после 2-3 дена дневна администрација на Ризодег®.

Ризодег® ги одржува добро воспоставените карактеристики на брза апсорпција на insulin aspart. Фармакокинетскиот профил на insulin aspart се појавува 14 минути после инјектирање со максимум концентрација по 72 минути.

Дистрибуција

Афинитетот на insulin degludec кон серумскиот албумин одговара на врзување за плазма протеините > 99% во хуманата плазма. Insulin aspart помалку се врзува за плазма протеините (<10%), слично со хуманиот кристален инсулин.

Биотрансформација

Деградацијата на insulin degludec е слична со онаа на хуманиот инсулин, сите формирани метаболити се неактивни.

Елиминација



Полуживотот по супкутана администрација на Ризодег® е определен со стапката на апсорбција од страна на супкутаното ткиво. Полуживотот на базалната компонента (insulin degludec) при состојба на рамнотежа изнесува приближно 25 часа независно од дозата.

Линеарност

Вкупната изложеност со Ризодег® се зголемува пропорционално со зголемување на дозата на базалната компонента (insulin degludec) и прандијалната компонентата (insulin aspart) кај дијабетес мелитус тип 1 и 2.

Пол

Не постојат разлики помеѓу половите во однос на фармакокинетските својства на Ризодег®.

Постари пациенти, раса, ренални и хепатални нарушувања

Не постои клинички значајна разлика во фармакокинетиката на Ризодег® помеѓу постарите и помладите адултни пациенти, помеѓу расите или помеѓу здрави субјекти и пациенти со ренално или хепатално нарушување.

Педијатриска популација

Фармакокинетските својства на Ризодег® беа испитувани кај деца (6-11 години) и адолесценти (12-18 години) и споредени со возрасни со дијабетес мелитус тип 1 после единечна доза. Фармакокинетските својства во рамнотежна состојба на insulin degludec, компонента на Ризодег®, беа испитувани со користење на популациски фармакокинетски анализи кај деца на возраст од 1 година и повеќе.

Вкупната изложеност и максималната концентрација на insulin aspart, беа повисоки кај деца отколку кај возрасни и беа слични кај адолесценти и возрасни.

Фармакокинетските својства на insulin degludec кај деца (1-11 години) и адолесценти (12-18 години) во рамнотежна состојба беа споредливи со оние забележани кај возрасни со дијабетес мелитус тип 1.

Вкупната изложеност на insulin degludec после администрација на единечна доза беше повисока кај деца и адолесценти отколку кај возрасни со дијабетес мелитус тип 1.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Претклиничките податоци не откриваат особен ризик за луѓето, базирано на фармаколошки студии за безбедност, токсичност при повторувани дози, канцероген потенцијал и токсичност за репродукција.

Односот на митогена наспроти метаболичка потентност за insulin degludec е споредлив со оној за хуманиот инсулин.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Список на помошни супстанции

Глицерол
Метакрезол
Фенол
Натриум хлорид
Цинк ацетат
Хлороводородна киселина (за pH приспособување)
Натриум хидроксид (за pH приспособување)
Вода за инјекции



6.2 Инкомпатибилности

Овој медицински производ не смее да се меша со други медицински производи.

Супстанции додадени на Ризодег® можат да предизвикаат деградација на insulin degludec и/или insulin aspart.

Ризодег® не смее да се додава на инфузиони течности.

6.3 Рок на траење

30 месеци.

Ризодег® ФлексТач®/ФлексПен® 100 единици/ml раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало

По првото отворање или кога се користи како замена, производот може да се чува максимум 4 недели. Да се чува под 30°C. Може да се чува во фрижидер (2°C - 8°C). Капачето се чува на пенкалото за заштита од светлина.

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Ризодег® ФлексТач®/ФлексПен® 100 единици/ml раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало

Пред прва употреба:

Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C). Да не се замрзнува.

Да не се чува блиску до делот за замрзнување.

Капачето се чува на пенкалото за заштита од светлина.

За условите на чување на медицинскиот препарат за време на употреба, видете го делот 6.3.

6.5 Природа и состав на контејнерот

Ризодег® ФлексТач® 100 единици/ml раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало

3 ml раствор во патрон (стакло Тип 1) со клип (халобутил) и затворац (халобутил / полиизопрен), содржани во претходно наполнето, мултидозно пенкало направено од полипропилен.

Големина на пакување: 1 (со или без игли), 5 (без игли) и мултипакување кое содржи 10 (2 пакувања од 5) (без игли) претходно наполнети инјекциски пенкала.

Сите големини на пакувањето не мора да бидат на пазарот.

Ризодег® ФлексПен® 100 единици/ml раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало

3 ml раствор во патрон (стакло Тип 1) со клип (халобутил) и затворац (халобутил / полиизопрен), содржани во претходно наполнето, мултидозно пенкало направено од полипропилен.



Големина на пакување: 5 претходно наполнети инјекциски пенкала.

6.6 Посебни предупредувања за отстранување и други ракувања

Овој медицински продукт е наменет за употреба само од страна на една личност. Не смее повторно да се полни.

Ризодег® не смее да се употребува ако растворот не е бистар и безбоен.

Ризодег® кој бил замрзнат не смее да се употребува.

Секогаш мора да се прикачи нова игла пред секоја употреба. Иглите не смеат повторно да се употребуваат. Пациентот треба да ја отстрани иглата после секое инјектирање.

Во случај на блокирана игла, пациентите мора да ги следат инструкциите опишани во упатството за употреба во склоп на пакувањето.

Секој неупотребен производ или отпаден материјал треба да се исфрли во согласност со локалните барања.

За детални инструкции за користење, видете во Упатството за употреба.

Ризодег®ФлексТач®100 единици/ml раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало
Претходно наполнетото пенкало е дизајнирано да се користи со НовоФаин®/НовоТвист® иглите за инјекција со должина до 8 mm. Испорачува 1-80 единици во чекори од по 1 единица. Мора да се следат деталните инструкции за употреба на наполнетото пенкало.

Ризодег®ФлексПен®100 единици/ml раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало
Претходно наполнетото пенкало е дизајнирано да се користи со НовоФаин®/НовоТвист® иглите за инјекција со должина до 8 mm. Испорачува 1-60 единици во чекори од по 1 единица. Мора да се следат деталните инструкции за употреба на наполнетото пенкало.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Ново Нордиск Фарма дооел
ул. Никола Кљусев бр.11
1 000 Скопје
Р С Македонија

8. БРОЈ (ЕВИ) НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Ризодег® ФлексТач®: 11-95/1
Ризодег® ФлексПен®:

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Ризодег® ФлексТач®: 08.01.2020
Ризодег® ФлексПен®:

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули 2024

