

Збирен извештај со особините на лекот

Тресиба® ФлексТач® 100 единици/ml

Тресиба® ФлексТач® 200 единици/ml

Тресиба® Пенфил® 100 единици/ml



3

▼ Овој лек е предмет на дополнително следење. Тоа ќе овозможи брза идентификација на нова безбедносна информација. Здравствените работници се замолени да пријават кои било несакани дејства. Погледнете го делот 4.8 за пријавување несакани дејства.

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Тресиба® 100 единици/mL раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало.
Тресиба® 200 единици/mL раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало.
Тресиба® 100 единици/mL раствор за инјектирање во патрон.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Тресиба® 100 единици/mL раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало
Едно претходно наполнето пенкало содржи 300 единици insulin degludec во 3 mL раствор.
1 mL раствор содржи 100 единици insulin degludec* (еквивалентно на 3,66 mg insulin degludec).

Тресиба® 200 единици/mL раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало
Едно претходно наполнето пенкало содржи 600 единици insulin degludec во 3 mL раствор.
1 mL раствор содржи 200 единици insulin degludec* (еквивалентно на 7,32 mg insulin degludec)

Тресиба® 100 единици/mL раствор за инјектирање во патрон
Еден патрон содржи 300 единици insulin degludec во 3 mL раствор.
1 mL раствор содржи 100 единици insulin degludec* (еквивалентно на 3,66 mg insulin degludec)

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

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

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Тресиба® 100 единици/mL раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало.
Раствор за инјектирање (ФлексТач®).

Тресиба® 200 единици/mL раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало.
Раствор за инјектирање (ФлексТач®).

Тресиба® 100 единици/mL раствор за инјектирање во патрон.
Раствор за инјектирање (Пенфил®).

Бистар, безбоен, неутрален раствор.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Третман на дијабетес мелитус кај возрасни, адолесценти и деца на возраст почнувајќи од 1 година.



4.2 Позологија и начин на администрација

Позологија

Тресиба® претставува базален инсулин наменет за еднаш дневно супкутано администрирање, во кое било време од денот, пожелно во исто време секој ден.

Јачината на инсулинските аналози, вклучувајќи го и insulin degludec, се изразува во единици (U). Една (1) единица (U) insulin degludec соодветствува на 1 интернационална единица (IU) хуман инсулин, 1 единица insulin glargine (100 единици/mL) или 1 единица insulin detemir.

Кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2, Тресиба® може да се употребува сам, или во која било комбинација со орални анти-дијабетични лекови, ГЛП-1 рецептор агонисти и со болус инсулин (видете во делот 5.1).

Кај дијабетес мелитус тип 1, Тресиба® мора да се комбинира со кратко/брзо-дејствувачки инсулин за да се покријат инсулинските потреби за време на оброкот.

Дозирањето на Тресиба® треба да се прилагоди индивидуално согласно потребите на пациентот. Се препорачува оптимизација на гликемиската контрола преку прилагодување на дозата, базирано на плазма гликемија на гладно.

Како и со сите инсулини, прилагодување 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.

Тресиба® 100 единици/mL и Тресиба® 200 единици/mL раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало

Тресиба® е достапен во две јачини. И кај двете јачини, потребната доза се избира во единици. Дозните чекори се разликуваат кај двете јачини на Тресиба®.

- Со Тресиба® 100 единици/mL, доза од 1-80 единици на инјекција, може да биде администрирана со дозни чекори од 1 единица.
- Со Тресиба® 200 единици/mL, доза од 2-160 единици на инјекција, може да биде администрирана со дозни чекори од 2 единици. Дозата е обезбедена во половина од волуменот од 100 единици/mL, базални инсулински препарати.

Покажувачот на доза го покажува бројот на единици, независно од јачината, и **не е** потребно дозно претворање при префрлување на пациентот на нова јачина.

Флексибилност во времето на дозирање

Во случаи кога администрирање во истото време од денот е невозможно, Тресиба® дозволува флексибилност во времето за инсулинска администрација (видете во делот 5.1). Секогаш треба да се обезбеди минимум 8 часа помеѓу две инјектирања. Нема клинички искуства од флексибилност во времето на дозирање на Тресиба® кај деца и адолесценти.

Пациентите кои заборавиле да ја земат својата доза, треба да бидат советувани да ја земат штом ќе се сетат, а потоа да продолжат со вообичаениот начин на дозирање еднаш-дневно.

Иницијација

Пациенти со дијабетес мелитус тип 2

Препорачана почетна дневна доза е 10 единици, проследено со индивидуално прилагодување на дозата.

Пациенти со дијабетес мелитус тип 1

Тресиба® се користи еднаш дневно со инсулините кои се користат за време на оброк, и бара последователно индивидуално прилагодување на дозата.

Префрлување од други инсулински медицински препарати

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

Пациенти со дијабетес мелитус тип 2

Кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 коишто користат базален, базал-болус, премиксен инсулин или само-измешана инсулинска терапија еднаш дневно, префрлувањето од базален инсулин на Тресиба® може да се прави единица за единица врз основа на претходната доза на базален инсулин, проследено со индивидуално прилагодување на дозата.

Треба да се размисли за намалување на дозата за 20% од претходната доза на базален инсулин проследено со индивидуално прилагодување на дозата кога

- се префрла на Тресиба® од базален инсулин два пати дневно
- се префрла на Тресиба® од insulin glargine (300 единици/mL)

Пациенти со дијабетес мелитус тип 1

За пациенти со дијабетес тип 1 треба да се размисли за намалување на дозата за 20% од претходната доза на базален инсулин или базалната компонента кај режим со супкутана инсулинска инфузија, проследено со индивидуално прилагодување на дозата врз основа на гликемскиот одговор.

Употреба на Тресиба® во комбинација со ГЛП-1 рецептор агонисти кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2

Кога се додава Тресиба® на ГЛП-1 рецептор агонисти, препорачана дневна почетна доза е 10 единици проследено со индивидуално прилагодување на дозата.

Кога се додава ГЛП-1 рецептор агонист на Тресиба®, се препорачува намалување на дозата на Тресиба® до 20% за да се намали ризикот од хипогликемија. Последователно, дозата може да биде прилагодена индивидуално.

Посебна група на пациенти

Постари лица (≥ 65 години старост)

Тресиба® може да се користи кај постари лица. Мерењето на гликемија треба да биде почесто и дозата на инсулин треба да се прилагоди според индивидуалните потреби (видете во делот 5.2).

Ренално и хепатално нарушување

Тресиба® може да се користи кај пациенти со ренално и хепатално нарушување. Мерењето на гликемија треба да биде почесто и дозата на инсулин треба да се прилагоди според индивидуалните потреби (видете во делот 5.2).

Педијатриска популација



Тресиба® може да се употребува кај адолесценти и деца на возраст почнувајќи од 1 година (види дел 5.1). Кога се менува базалниот инсулин со Тресиба®, намалувањето на дозата на базалниот и болусниот инсулин треба да се одреди на индивидуална основа со цел да се намали ризикот од хипогликемија (види дел 4.4).

Начин на администрација

Тресиба® е наменета исклучиво за супкутана употреба.

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

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

Тресиба® не смее да се користи со инсулински инфузиони пумпи.

Тресиба® не смее да се префрлува од патронот на претходно наполнетото пенкало во шприц (видете го делот 4.4).

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

Пациентите треба да се обучат секогаш да користат нова игла. Повторната употреба на иглата од инсулинското пенкало го зголемува ризикот од блокирање на иглата, што може да доведе до прекумерно или намалено дозирање. Во случај на блокирани игли, пациентите мора да ги следат инструкциите опишани во инструкциите за употреба кои се дел од упатството за употреба (видете го делот 6.6).

Тресиба® 100 единици/mL и Тресиба® 200 единици/mL раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало.

Тресиба® доаѓа во форма на претходно наполнето пенкало (ФлексТач®), дизајнирано да се употребува со НовоФаин® или НовоТвист® иглите.

- Претходно наполнетото пенкало 100 единици/mL испорачува 1 - 80 единици во дозни чекори од по 1 единица.
- Претходно наполнетото пенкало 200 единици/mL испорачува 2 - 160 единици во дозни чекори од по 2 единици.

Тресиба® 100 единици/mL раствор за инјектирање во патрон.

Тресиба® доаѓа во патрон (Пенфил®) дизајниран да се користи со системи за испорака на инсулин на Ново Нордиск и НовоФаин® или НовоТвист® игли за инјектирање.

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 ги деловите 4.5, 4.8 и 4.9).



Кај деца, треба да се води грижа за прилагодување на инсулинските дози (особено кај базал-болусните режими) со земањето храна и физичките активности со цел да се минимизира ризикот од хипогликемија.

Пациентите чијашто 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. Придружни заболувања на бубрезите, црниот дроб или надбубрежната жлезда, хипофизата и тиреоидната жлезда може да доведат до потреба од промени во инсулинската доза.

Како и со другите базални инсулини, пролонгираниот ефект на Тресиба® 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.

Префрлување од други инсулински медицински производи

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.

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 нивото на шеќерот во крвта по промена на местото на инјектирање од афектирано место во место коешто не е афектирано и може да се земе предвид прилагодување на дозата на антидијабетичните лекови.

Комбинација на пиоглитазон со други инсулински медицински препарати

Случаи на срцева слабост беа пријавени кога пиоглитазон 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 пиоглитазон и Тресиба®. Доколку се користи оваа комбинација, пациентите треба да се следат за знаци и

симптоми на срцева слабост, пораст на тежината и едем. Пиоглитазонот треба да се прекине доколку се појави влошување на кардијалните симптоми.

Нарушување на видот

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 медицински грешки

Пациентите треба да бидат советувани пред секое инјектирање секогаш да ја проверат налепницата на инсулинот, како би се избегнало случајно помешување на две различни јачини на Тресиб[®], како и помешување со други инсулински производи.

Пациентите мора визуелно да ги проверат избраните единици на бирачот за доза на пенкалото. Затоа, барање за пациентите кои си само-инјектираат инсулин е да можат да го прочитаат бирачот 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 избегнат грешки при дозирање и потенцијално прекумерно дозирање, пациентите и здравствените работници никогаш не треба да употребуваат шприц за извлекување на медицинскиот производ од патронот на претходно наполнето пенкало.

Во случај на блокирани игли, пациентите мора да ги следат инструкциите опишани во инструкциите за употреба, кои се дел од упатството за употреба (видете го делот 6.6.).

Инсулински антитела

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

Натриум

Овој медицински производ 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 евидентира.

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

За голем 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/лантреотид може да ја зголемат или намалат потребата од инсулин.

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

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Употребата на Тресиба® кај бремени жени со дијабетес беше испитувана во интервенциска клиничка студија (видете го делот 5.1). Умерен број на клинички студии и постмаркетиншки податоци кај бремени жени (испитувано кај повеќе од 400 исходи на бременост) не покажаа малформативна ниту фето/неонатална токсичност. Спроведените репродуктивни студии на животни не открија никакви разлики помеѓу insulin degludec и хуманиот инсулин во однос на ембриотоксичност и тератогеност.

Третман со Тресиба® може да се земе предвид за време на бременост доколку има клиничка потреба.

Генерално, интензивирана гликемиска контрола и следење на бремените жени со дијабетес се препорачува 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 вообичаено брзо се враќа на нивоата пред бременоста. Се препорачува внимателно следење на гликемиската контрола и прилагодување на дозата на инсулин врз основа на индивидуалните потреби.

Доење

Не постои клиничко искуство со Тресиба® за време на доење. Кај стаорци, insulin degludec беше излачен во млекото; концентрацијата во млекото беше пониска од онаа во плазмата.

Не е познато дали insulin degludec се излучува во хуманото млеко. Не се очекуваат никакви метаболни ефекти кај новороденчињата/доенчињата кои се дојат.

Плодност

Репродуктивните студии на животни со insulin degludec не открија штетни дејства врз плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење и користење машини

Овој медицински производ нема влијание или незначително влијае на способноста за возење и користење машини. Сепак, способноста на пациентот да се концентрира и реагира може да биде нарушена како резултат на хипогликемијата. Ова може да претставува ризик во ситуации кога овие способности се од особено значење (на пр. возење автомобил или управување со машина).

Пациентите треба да се советуваат да преземат мерки на претпазливост за да избегнат хипогликемија за време на возење. Ова е особено важно за оние кои 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 хипогликемија (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 класификација според органски системи. Категориите на честотата се дефинирани според следнава конвенција: Многу вообичаено ($\geq 1/10$); вообичаено ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаено ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$); ретко ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$); многу ретко ($< 1/10.000$), непознато (не може да се пресмета од достапните податоци).

Класа на органски системи	Честота	Несакано дејство
Нарушувања на имуниот систем	Ретко	Хиперсензитивност Уртикарија
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Многу вообичаено	Хипогликемија
Нарушување на кожата и поткожно ткиво	Невообичаено	Липодистрофија
	Непознато	Кожна амилоидоза [†]
Општи нарушувања и состојби на местата на администрација	Вообичаено	Реакции на местото на инјектирање
	Невообичаено	Периферен едем

[†] ADR од постмаркетиншки извори.

Опис на селектирани несакани дејства

Нарушувања на имуниот систем

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

Со Тресиб[®], хиперсензитивност (манифестирана со отекување на јазикот и усните, дијареа, гадење, замор и чешање) и уртикарија, беа 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 за 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, потескотии 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 како и одложена локална апсорпција на инсулинот. Континуирано ротирање на местото на инјектирање во рамки на определена регија може да помогне при намалување или спречување на овие реакции (видете го делот 4.4)..

Реакции на местото на инјектирање

Реакции на местото на инјектирање (вклучувајќи хематом, болка, хеморагија, еритема, чворчиња, оток, дисколорации, пруритус, топлина и задебелување на местото на инјектирање) се појавиле кај пациенти третирани со Тресиба®. Овие реакции се вообичаено благи и минливи и нормално исчезнуваат при континуиран третман.

Педијатриска популација

Тресиба® беше администрирана кај деца и адолесценти до 18 години заради испитување на фармакокинетските својства (видете го делот 5.2). Безбедноста и ефикасноста на лекот беа прикажани со долготрајно испитување кај деца на возраст од 1 до помалку од 18 години. Честотата, видот и сериозноста на несаканите реакции кај педијатриската популација не покажуваат разлики во споредба со оние кај општата популација со дијабетес (видете го делот 5.1).

Друга посебна популација

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

Пријавување на несакани дејства

Пријавување на сомнителни несакани реакции по одобрување на медицинскиот производ е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист-ризик за медицинскиот производ. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во 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 страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

Со пријавување на несаканите реакции, вие помагате во добивање на повеќе податоци за безбедноста на овој лек.

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 ја губи свеста, може да се третираат со глукгон (0,5 до 1 mg) кој се применува интрамускулно или поткожно од страна на обучено лице, или со гликоза применета интравенски од страна на лекар. Гликозата мора да се даде интравенски ако пациентот не одговара на терапијата со глукгон 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 кои се користат при дијабетес. Инсулини и аналози за инјектирање, долгодејствувачки. АТС код: A10AE06.

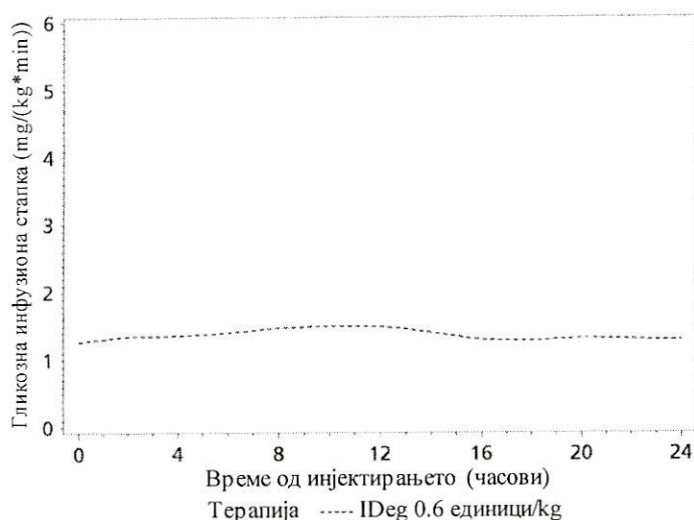
Механизам на дејство

Insulin degludec се врзува специфично за хуманите инсулински рецептори и резултира со ист фармаколошки ефект како хуманиот инсулин.

Дејството на инсулинот да ја намалува гликемијата настанува поради потпомогнато 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

Тресиба® е базален инсулин којшто формира растворливи мулти-хексамери после супкутано инјектирање, што резултира со формирање на депо од кое insulin degludec континуирано и бавно се апсорбира во циркулацијата, водејќи до ефектот на Тресиба® со рамно и стабилно намалување на гликемијата (видете ја слика 1). За време на 24 часа со третман еднаш на ден, ефектот на Тресиба® во намалување на гликемијата, спротивно на insulin glargine, беше рамномерно дистрибуиран помеѓу првите и вторите 12 часа ($AUC_{GIR,0-12h,SS} / AUC_{GIR,total,SS} = 0,5$).



Слика 1 Профил на гликозна инфузиона стапка, рамна, рамнотежна состојба-Среден профил 0-24 часа - IDeg 100 единици/mL 0.6 единици/kg - Студија 1987

Траењето на дејството на Тресиба® е подолго од 42 часа во рамки на терапевтскиот дозен опсег.

Рамнотежна состојба (steady state) настапува после 2-3 дена од администрацијата на дозата.

($AUC_{GIR,t,SS}$) Варијабилноста од ден-на-ден, изразена како коефициент на варијабилност на ефектот на намалување на гликемијата во текот на еден дозен интервал од 0-24 часа во



рамнотежна состојба ($AUC_{GIR,t,ss}$) е 20 % за insulin degludec, што е сигнификантно понизок од онаа на insulin glargine (100 единици/mL).

Вкупниот ефект на Тресиба® во намалување на гликемијата се зголемува линеарно со зголемување на дозата.

Вкупниот ефект во намалување на гликемијата е споредлив за Тресиба® 100 единици/mL и 200 единици/mL, по администрација на истата доза од двата продукти.

Нема клинички значајна разлика во фармакодинамиката на овој медицински производ помеѓу постари и помлади адолтни пациенти.

Клиничка ефикасност и безбедност

Беа спроведени 11 мулти-национални студии во траење од 26 или 52 недели како контролирани, отворени, рандомизирани, паралелни и студии за третман до целни вредности (treat-to target студии) во кои 4275 пациенти беа третирани со Тресиба® (1102 со дијабетес мелитус тип 1 и 3173 со дијабетес мелитус тип 2).

Во отворените клинички испитувања, ефектот на Тресиба® беше испитуван кај пациенти со дијабетес мелитус тип 1 (Табела 2), кај пациенти кои претходно не примале инсулин (иницијација на инсулин кај дијабетес мелитус тип 2, Табела 3) и кај пациенти кои веќе користеле инсулин (интензивирање на инсулин кај дијабетес мелитус тип 2, Табела 4) со фиксен како и со флексибилен режим на дозирање (Табела 5), и намалувањето на HbA_{1c} од почетокот до крајот на студијата беше потврдено дека не е инфериорно во сите студии наспроти сите компаратори (insulin detemir и insulin glargine (100 единици/mL)). Додека подобрувањата на HbA_{1c} не беа инфериорни споредено со другите инсулински продукти, споредено со ситаглиптин, Тресиба® беше статистички сигнификантно супериорен во намалување на HbA_{1c} (табела 4).

Во проспективно планирана мета-анализа на седум отворени treat-to-target потврдувачки студии кај пациенти со дијабетес мелитус тип 1 и тип 2, Тресиба® беше супериорен во однос на помал број на со терапијата настанати потврдени хипогликемиски епизоди (водени од бенефитот кај дијабетес мелитус тип 2, видете ја табела 1) и ноќни потврдени хипогликемии, споредено со insulin glargine (100 единици/mL) (администриран согласно со одобриениот начин на примена). Намалувањето на хипогликемијата беше постигнато на пониско просечно ниво на FPG со Тресиба®, споредено со insulin glargine.

Табела 1 Исходи од мета-анализата за хипогликемија

Пресметан сооднос на ризик (insulin degludec/insulin glargine)	Потврдена хипогликемија ^a	
	Вкупна	Ноќна
Дијабетес мелитус тип 1 + тип 2 (заедно)	0,91*	0,74*
Период на одржување ^b	0,84*	0,68*
Геријатриски пациенти ≥ 65 години	0,82*	0,65*
Дијабетес мелитус тип 1	1,10	0,83
Период на одржување ^b	1,02	0,75*
Дијабетес мелитус тип 2	0,83*	0,68*
Период на одржување ^b	0,75*	0,62*
Само базална терапија кај пациенти кои претходно не користеле инсулин	0,83*	0,64*



*Статистички сигнификантно ^a Потврдена хипогликемија беше дефинирана како епизода потврдена со плазма гликемија <3.1 mmol/L или пациентот не бил во состојба сам да се справи со неа. Потврдена ноќна хипогликемија беше дефинирана како епизода помеѓу полноќ и 6 часот наутро. ^b Епизоди од 16тата недела.

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

Табела 2 Резултати од отворени клинички студии кај дијабетес мелитус тип 1

	52 неделен третман		26 неделен третман	
	Тресиба® ¹	Insulin glargine (100 единици/mL) ¹	Тресиба® ¹	Insulin glargine ¹
N	472	157	302	153
HbA_{1c} (%)				
Крај на студија	7,3	7,3	7,3	7,3
Средна промена	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	Разлика: -0,01 [-0,14; 0,11]		Разлика: -0,09 [-0,23; 0,05]	
FPG (mmol/L)				
Крај на студија	7,8	8,3	7,3	8,9
Средна промена	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	Разлика: -0,33 [-1,03; 0,36]		Разлика: -1,66 [-2,37; -0,95]	
Стапка на хипогликемија (на пациентови години на изложување)				
Тешка	0,21	0,16	0,31	0,39
Потврдена ²	42,54	40,18	45,83	45,69
	Сооднос: 1,07 [0,89; 1,28]		Сооднос: 0,98 [0,80; 1,20]	
Ноќна потврдена ²	4,41	5,86	4,14	5,93
	Сооднос: 0,75 [0,59; 0,96]		Сооднос: 0,66 [0,49; 0,88]	

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

² Потврдена хипогликемија беше 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 беше дефинирана како епизода помеѓу полноќ и 6 часот наутро.

Табела 3 Резултати од отворените клинички студии кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 кои претходно не примале инсулин (инсулинска иницијација)

	52 неделен третман		26 неделен третман	
	Тресиба® ¹	Insulin glargine (100 единици/mL) ¹	Тресиба® ¹	Insulin glargine (100 единици/mL) ¹
N	773	257	228	229
HbA_{1c} (%)				
Крај на студија	7,1	7,0	7,0	6,9
Средна промена	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
	Разлика: 0,09 [-0,04; 0,22]		Разлика: 0,04 [-0,11; 0,19]	
FPG (mmol/L)				
Крај на студија	5,9	6,4	5,9	6,3
Средна промена	-3,76	-3,30	-3,70	-3,38
	Разлика: -0,43 [-0,74; -0,13]		Разлика: -0,42 [-0,78; -0,06]	
Стапка на хипогликемија (на пациентови години на изложување)				
Тешка	0	0,02	0	0
Потврдена ²	1,52	1,85	1,22	1,42
	Сооднос: 0,82 [0,64; 1,04]		Сооднос: 0,86 [0,58; 1,28]	
Ноќна потврдена ²	0,25	0,39	0,18	0,28
	Сооднос: 0,64 [0,42; 0,98]		Сооднос: 0,64 [0,30; 1,37]	

¹ Дозен режим еднаш дневно + метформин ± DPP-IV-инхибитор.

² Потврдена хипогликемија беше 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 беше дефинирана како епизода помеѓу полноќ и 6 часот наутро.

Табела 4 резултати од отворени клинички студии кај дијабетес мелитус тип 2: лево - пациенти кои веќе користеле базален инсулин, десно - пациенти кои претходно не користеле инсулин.

користете инсулин.

	52 неделен третман		26 неделен третман	
	Тресиба ^{®1}	Insulin glargine (100 единици/mL) ¹	Тресиба ^{®2}	Ситаглиптин ²
N	744	248	225	222
HbA_{1c} (%)				
Крај на студија	7,1	7,1	7,2	7,7
Средна промена	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
	Разлика: 0,08 [-0,05; 0,21]		Разлика: -0,43 [-0,61; -0,24]	
FPG (mmol/L)				
Крај на студија	6,8	7,1	6,2	8,5
Средна промена	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	Разлика: -0,29 [-0,65; 0,06]		Разлика: -2,17 [-2,59; -1,74]	
Стапка на хипогликемија (на пациентови години на изложување)				
Тешка	0,06	0,05	0,01	0
Потврдена ³	11,09	13,63	3,07	1,26
	Сооднос: 0,82 [0,69; 0,99]		Сооднос: 3,81 [2,40; 6,05]	
Нокна потврдена ³	1,39	1,84	0,52	0,30
	Сооднос: 0,75 [0,58; 0,99]		Сооднос: 1,93 [0,90; 4,10]	

¹ Дозен режим еднаш дневно + инсулин аспарт за да ги покрие инсулинските потреби за време на оброк ± метформин ± пиоглитазон.

² Дозен режим еднаш дневно ± метформин СУ/глинид ± пиоглитазон

³ Потврдена хипогликемија беше дефинирана како епизода потврдена со плазма гликемија <3,1 mmol/L или пациентот не бил во состојба сам да се справи со неа. Нокна потврдена хипогликемија беше дефинирана како епизода помеѓу полноќ и 6 часот наутро.

Табела 5 Резултати од отворена клиничка студија со флексибилен режим на дозирање со Тресиба[®] кај дијабетес мелитус тип 2

26 неделен третман			
	Тресиба® ¹	Тресиба® Флекс ²	Insulin glargine (100 единици/mL) ³
N	228	229	230
HbA _{1c} (%)			
Крај на студија	7,3	7,2	7,1
Средна промена	-1,07	-1,28	-1,26
	Разлика: -0,13 [-0,29; 0,03] ⁵		Разлика: 0,04 [-0,12; 0,20]
FPG (mmol/L)			
Крај на студија	5.8	5.8	6.2
Средна промена	-2.91	-3.15	-2.78
	Разлика: -0,05 [-0,45; 0,35] ⁵		Разлика: -0,42 [-0,82; -0,02]
Стапка на хипогликемија (на пациентови години на изложување)			
Тешка	0,02	0,02	0,02
Потврдена ⁴	3,63	3,64	3,48
	Сооднос: 1,10 [0,79; 1,52] ⁶		Сооднос: 1,03 [0,75; 1,40]
Нокна потврдена ⁴	0,56	0,63	0,75
	Сооднос: 1,18 [0,66; 2,12] ⁶		Сооднос: 0,77 [0,44; 1,35]

- ¹ Дозен режим еднаш дневно (со главниот вечерен оброк) + еден или два од следните орални антидијабетици: Сулфонилуреа (СУ), метформин или DPP-4 инхибитор.
- ² Флексибилен дозен режим еднаш дневно (со интервали помеѓу дозите од приближно 8-40 часа) + еден или два од следните орални антидијабетици СУ, метформин или DPP-4 инхибитор.
- ³ Дозен режим еднаш дневно+ еден или два од следните орални антидијабетици: Сулфонилуреа (СУ), метформин или DPP-4 инхибитор.
- ⁴ Потврдена хипогликемија беше дефинирана како епизода потврдена со плазма гликемија <3,1 mmol/L или пациентот не бил во состојба сам да се третира. Ноќна потврдена хипогликемија беше дефинирана како епизода помеѓу полноќ и 6 часот наутро.
- ⁵ Разликата е за Тресиба® Флекс –Тресиба®
- ⁶ Соодносот е за Тресиба® Флекс / Тресиба®

Во 104-неделна клиничка студија, 57% од пациентите со дијабетес тип 2 третирани со Тресиба® (insulin degludec) во комбинација со метформин ја постигнале целната вредност за HbA_{1c} <7% и останатите пациенти продолжиле во 26-неделна отворена студија и биле рандомизирани за додавање на лираглутид или единечна доза на инсулин аспарт (со најголемиот оброк). Во групата insulin degludec + лираглутид, инсулинската доза беше намалена за 20% со цел да се намали ризикот од хипогликемија. Додавањето на лираглутид резултираше со значително поголемо намалување на HbA_{1c} (-0,73% за лираглутид наспроти -0,40% за компараторот, проценети средни вредности) и телесна тежина (-3,03 наспроти 0,72 kg, проценети средни вредности). Односот на хипогликемиски епизоди (пациентови години на изложеност) беше статистички сигнификантно помал кога се додава лираглутид во однос на додадена единечна доза на инсулин аспарт (1,0 наспроти 8,15, сооднос: 0,13 : 95% CI: 0,08 до 0,21).

Исто така, две 64 неделни, двојно слепи, контролирани, рандомизирани, вкрстени, treat-to-target испитувања се спроведени кај пациенти со најмалку еден ризик фактор за хипогликемија и со дијабетес мелитус тип 1 (501 пациенти) или со дијабетес мелитус тип 2 (721 пациенти). Пациентите добиле Тресиба® или insulin glargine (100 единици/mL) по случаен избор, а потоа биле вкрстени. Со испитувањата се оценувала стапката на хипогликемија по третман со Тресиба® споредено со insulin glargine (100 единици/mL) (видете ја табела 6).

Табела 6 Резултати од двојно слепи, вкрстени клинички испитувања кај дијабетес мелитус тип 1 и тип 2

	Дијабетес мелитус тип 1		Дијабетес мелитус тип 2	
	Тресиба ^{®1}	Insulin glargine (100 единици/mL) ¹	Тресиба ^{®2}	Insulin glargine (100 единици/mL) ²
N	501		721	
HbA _{1c} (%)				
Почетен	7,6		7,6	
Крај на лекување	6,9	6,9	7,1	7,0
FPG (mmol/L)				
Почетна	9,4		7,6	
Крај на лекување	7,5	8,4	6,0	6,1
Стапка на тешка хипогликемија ³				
Период на одржување ⁴	0,69	0,92	0,05	0,09
	Сооднос: 0,65 [0,48; 0,89]		Сооднос: 0,54 [0,21; 1,42]	
Стапка на тешка или со мерење потврдена симптоматска хипогликемија ^{3,5}				
Период на одржување ⁴	22,01	24,63	1,86	2,65
	Сооднос: 0,89 [0,85; 0,94]		Сооднос: 0,75 [0,57; 0,98]	
Стапка на тешка или со мерење потврдена симптоматска ноќна хипогликемија ^{3,5}				
Период на одржување ⁴	2,77	4,29	0,55	0,94
	Сооднос: 0,64 [0,56; 0,73]		Сооднос: 0,58 [0,46; 0,74]	

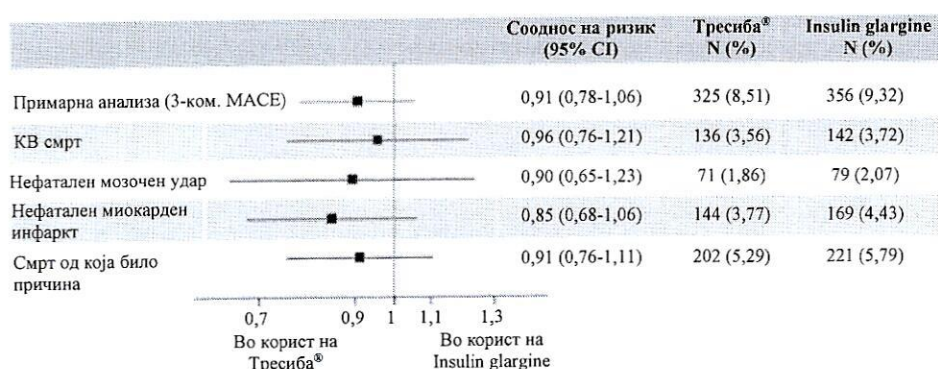
- ¹ Дозен режим еднаш дневно + инсулин аспарт за да ги покрие инсулинските потреби за време на оброк
- ² Дозен режим еднаш дневно ± ОАД (која било комбинации на метформин, дДипептидил пептидаза 4 инхибитор, алфа гликозидаза инхибитор, тилазолидиндон и SGLT – 2 инхибитор)
- ³ По пациентови години на изложеност
- ⁴ Епизоди од 16 недела во секој период на лекување
- ⁵ Со мерење на гликемија потврдена симптоматска хипогликемија е дефинирана како епизода потврдена со вредност на плазма гликемијата од помалку од 3.1 mmol/L, со симптоми на хипогликемија. Ноќна потврдена хипогликемија беше дефинирана како епизода помеѓу полноќ и 6 часот наутро.

Кардиоваскуларна проценка

DEVOTE беше рандомизирана, двојно-слепа клиничка студија за следење на претходно дефинирани настани, со средно времетраење од 2 години каде се споредуваше кардиоваскуларната безбедност на Тресиба® наспроти insulin glargine (100 единици/mL) кај 7637 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 со висок ризик од кардиоваскуларни настани. Примарна анализа е времето од рандомизација до прва појава на 3-компонентен голем несакан кардиоваскуларен настан (MACE) дефиниран како кардиоваскуларна смрт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален мозочен удар.

Студијата беше дизајнирана како студија на не-инфериорност, која беше потребно да ја исклучи претходно специфицираната граница на ризик од 1,3 за сооднос на ризик (hazard ratio) за MACE кога се споредуваше Тресиба® со insulin glargine. Кардиоваскуларната безбедност на Тресиба® во споредба со insulin glargine беше потврдена (HR 0,91 [0,78;1,06] (слика 2).

Резултатите од анализа на подгрупите (на пр. пол, времетраење на дијабетес, КВ ризична група и претходен инсулински режим) беа во линија со примарните анализи.



N: Број на субјекти со настани потврдени од ЕАС за време на студијата.

%: Процент на субјекти со прво потврден настан од ЕАС во однос на бројот на рандомизирани субјекти. ЕАС: Комитет за проценка на настани. КВ: Кардиоваскуларна. CI: 95% интервал на доверба.

Слика 2 Forest plot анализа на 3-компонентниот MACE и индивидуалните кардиоваскуларни крајни исходи во DEVOTE

На почетокот HbA_{1c} беше 8,4% во двете тераписки групи и по 2 години HbA_{1c} беше 7,5% и со Тресиба® и со insulin glargine.

Тресиба® беше супериорна во споредба со insulin glargine во однос на пониска стапка на тешки хипогликемиски настани и помал процент на субјекти кои доживеале тешка хипогликемија. Стапката на ноќни хипогликемии беше значајно пониска кај Тресиба® во споредба со insulin glargine (Табела 7).

Табела 7 Резултати од DEVOTE

	Тресиба® ¹	Insulin glargine (100 единици/mL)
N	3,818	3,819
Стапка на хипогликемија (на 100 пациентови години на изложеност)		
Тешка	3,70	6,25
	Сооднос на стапки: 0,60 [0,48; 0,76]	
Ноќна тешка ²	0,65	1,40
	Сооднос на стапки: 0,47 [0,31; 0,73]	

Сооднос на пациенти со хипогликемија (процент на пациенти)		
Тешка	4,9	6,6
	Сооднос на веројатност: 0,73 [0,60; 0,89]	

¹ Како дополнување на стандардната заштита кај дијабетес и кардиоваскуларни болести

² Ноќна тешка хипогликемија беше дефинирана како епизоди помеѓу полноќ и 6 часот наутро

Бременост

Тресиба® беше испитувана во отворена, рандомизирана, активно контролирана клиничка студија, во која бремени жени со дијабетес тип 1 беа третирани во рамки на базал-болус режим со Тресиба® (92 жени) или insulin detemir (96 жени) како базален инсулин, и двата во комбинација со insulin aspart како инсулин при оброк (EXPECT).

Тресиба® беше неинфериорна во однос на insulin detemir врз основа на вредноста на HbA_{1c} што беше измерена на последната планирана посета на којашто се мереше HbA_{1c} пред породувањето, по 16тата гестациска недела. Покрај тоа, не беше забележана разлика помеѓу третираните групи за контрола на гликемијата (промена во HbA_{1c}, FPG и PPG) за време на бременоста.

Не беа забележани клинички релевантни разлики помеѓу Тресиба® и insulin detemir за крајните цели за безбедност кај мајката: хипогликемија, предвремено породување, и несакани настани за време на бременоста. Преeklampсија беше пријавена кај 12 испитанички третирани со Тресиба® (13,2%) и кај 7 испитанички (7,4%) кои беа третирани со insulin detemir. Непланиран царски рез беше пријавен кај 23 испитанички (25,3%) третирани со Тресиба® и кај 15 испитанички (16,0%) третирани со insulin detemir. Поголемиот дел од несаканите дејства пријавени во двете групи беа несериозни, лесни по тежина, малку веројатно поврзани со студискиот лек и исходот беше „закрепната/решен“. Не беа пријавени смртни случаи кај испитаничките кои беа рандомизирани во испитувањето.

Не е пријавена перинатална или неонатална смрт. Не беа забележани клинички релевантни разлики помеѓу Тресиба® и insulin detemir за крајните цели за бременост (рана фетална смрт, присуство на големи абнормалности, неонатална хипогликемија, перинатална смртност, неонатална смртност, фетална макросомија, плод голем за гестациската возраст и несакани настани кај доенчето за време на 30 дена по раѓањето).

Педијатриска популација

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

- Новороденчиња и доенчиња на возраст од раѓање до помалку од 12 месеци старост со дијабетес мелитус тип 1 и деца на возраст од раѓање до помалку од 10 години со дијабетес мелитус тип 2 на основа на тоа дека болеста или состојбата за која е наменет специфичниот медицински производ, не се појавува кај специфицираната педијатриска подгрупа (за повеќе информации за педијатриска употреба видете го делот 4.2)

Ефикасноста и безбедноста на Тресиба® беа истражувани во 1:1 рандомизирана контролирана клиничка студија кај деца и адолесценти со дијабетес мелитус тип 1 во период од 26 недели (n=350), следено со продолжен период од 26 недели (n=280). Пациентите во групата со Тресиба® вклучуваа 43 деца на возраст од 1 до 5 години, 70 деца на возраст од 6 до 11 години и 61 адолесцент на возраст од 12 до 17 години. Тресиба® дозирана еднаш дневно покажа слично намалување на HbA_{1c} во 52та недела и поголемо намалување на FPG од почетниот наспроти компараторот insulin detemir дозиран еднаш до два пати дневно. Ова беше постигнато со 30% намалени дневни дози на Тресиба® споредени со insulin detemir.

Стапките (настани по пациентова година на изложување) на тешка хипогликемија (според дефиницијата на ISPAD: 0,51 наспроти 0,33), потврдена хипогликемија (57,71 наспроти 54,05) и ноќна потврдена хипогликемија (6,03 наспроти 7,60) беа споредливи со Тресиба® наспроти insulin detemir. Во двете третирани групи, децата на возраст од 6 до 11 години имаа нумерички повисока стапка на потврдена хипогликемија отколку во другите возрастни групи. Беше забележана нумерички повисока стапка на тешка хипогликемија кај деца на возраст од 6 до 11 години во групата со Тресиба®. Стапката на хипергликемични епизоди со кетоза беше значително пониска за Тресиба® наспроти insulin detemir, 0,68 наспроти 1,09. Не беа идентификувани никакви безбедносни прашања при употребата на Тресиба® во однос на несаканите реакции и стандардните безбедносни параметри. Појавата на антитела беше ретка и тоа немаше клиничко влијание. Податоците за ефикасност и безбедност кај адолесцентни пациенти со дијабетес мелитус тип 2 беа изведени од податоците за адолесцентни и возрастни пациенти со дијабетес мелитус 1 и возрастни пациенти со дијабетес мелитус тип 2. Резултатите ја поддржуваат употребата на Тресиба® кај адолесцентни пациенти со дијабетес мелитус тип 2.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

После супкутано инјектирање, се создаваат растворливи и стабилни мулти-хексамери, формирајќи депо на инсулин во супкутаното ткиво. Мономерите на insulin degludec постепено се одвојуваат од мулти-хексамерите, што резултира со бавна и континуирана испорака на insulin degludec во циркулацијата.

Рамнотежна состојба на серумска концентрација се постигнува после 2-3 дена, дневна администрација на Тресиба®.

За период од 24 часа со третман еднаш на ден, изложеноста на insulin degludec беше рамномерно дистрибуирана помеѓу првите и вторите 12 часа. Односот помеѓу $AUC_{GIR,0-12h,SS}$ и $AUC_{GIR,T,SS}$ изнесуваше 0.5.

Дистрибуција

Афинитетот на insulin degludec кон серумскиот албумин одговара на врзување за плазма протеините > 99% во хуманата плазма.

Биотрансформација

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

Елиминација

Полуживотот по супкутана администрација на Тресиба® е определен со стапката на апсорпција од страна на супкутаното ткиво. Полуживотот на Тресиба® изнесува приближно 25 часа независно од дозата.

Линеарност

Дозната пропорционалност кај целосна изложеност, беше набљудувана после супкутана администрација во терапевтскиот дозен опсег. Во директна споредба, барањата за биоеквиваленција се достигнати за Тресиба® 100 U/mL и Тресиба® 200 U/mL (базирано на $AUC_{IDeg,T,SS}$ и $C_{max, IDeg,SS}$).



Пол

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

Постари лица, раса, ренални и хепатални нарушувања

Не постои разлика во фармакокинетиката на insulin degludec помеѓу постарите и помладите адултни пациенти, помеѓу расите или помеѓу здрави субјекти и пациенти со ренално или хепатално нарушување.

Педијатриска популација

Фармакокинетските својства на insulin degludec кај деца (1-11 години) и адолесценти (12-18 години) во рамнотежна состојба беа споредливи со возрасни со дијабетес мелитус тип 1. Но, вкупната изложеност после единечна доза беше повисока кај деца и адолесценти, споредено со 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 на повторувани дози, канцероген потенцијал и токсичност за репродукција.

Соодносот 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
Цинк ацетат
Хлороводородна киселина (за pH прилагодување)
Натриум хидроксид (за pH прилагодување)
Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилности

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

Супстанции додадени на Тресиба® можат да предизвикаат деградација на insulin degludec.

Тресиба® не смее да се додава на инфузии течности.

6.3 Рок на траење

30 месеци.

Тресиба® 100 единици/mL раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало.
После првото отворање или ако се носи како резерва, производот може да се чува максимум до 8 недели. Да не се чува на температура над 30°C. Може да се чува во



фрижидер (2°C – 8°C). Чувајте го пенкалото со капачето ставено на него, за да го заштитите од светлина.

Тресиба® 200 единици/mL раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало.
После првото отворање или ако се носи како резерва, производот може да се чува максимум до 8 недели. Да не се чува на температура над 30°C. Може да се чува во фрижидер (2°C – 8°C). Чувајте го пенкалото со капачето ставено на него, за да го заштитите од светлина.

Тресиба® 100 единици/mL раствор за инјектирање во патрон.
После првото отворање или ако се носи како резерва, производот може да се чува максимум до 8 недели. Да не се чува на температура над 30°C. Да не се чува во фрижидер. Патронот да се чува во картонското пакување за да се заштити од светлина.

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Тресиба® 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.
Чувајте го пенкалото со капачето ставено на него, за да го заштитите од светлина.

Тресиба® 200 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.
Чувајте го пенкалото со капачето ставено на него, за да го заштитите од светлина.

Тресиба® 100 единици/mL раствор за инјектирање во патрон.
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.
Патроните да се чуваат во картонското пакување за да се заштитат 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

Тресиба® 100 единици/ mL раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало.
3 mL раствор во патрон (стакло тип 1) со клип (халобутил) и ламинирано гумено капаче (халобутил/полиизопрен), содржани во претходно наполнето, мултидозно пенкало за еднократна употреба направено од полипропилен.

Големина на пакување: 5 (без игли) наполнети инјекциски пенкала

Тресиба® 200 единици/ mL раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало.
3 mL раствор во патрон (стакло тип 1) со клип (халобутил) и ламинирано гумено капаче (халобутил/полиизопрен), содржани во претходно наполнето, мултидозно пенкало за еднократна употреба направено од полипропилен.

Големина на пакување: 3 (без игли) наполнети инјекциски пенкала.

Тресиба® 100 единици/ mL раствор за инјектирање во патрон.



3 mL раствор во патрон (стакло тип 1) со клип (халобутил) и ламинарно гумено кара;е (халобутил / полиизопрен), во картонска кутија.

Големина на пакување: 5 патрони.

6.6 Посебни предупредувања за отстранување и други ракувања

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

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

Тресиба® кој бил замрзнат не смее да се употребува.

Пред секоја употреба, мора да се стави нова игла. 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 инструкции за употреба кои се дел од упатството за употреба.

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

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

Тресиба® во претходно наполнето пенкало е достапно во две јачини. „Тресиба® 100 единици/mL“ или „Тресиба® 200 единици/ mL“ е јасно означено на етикетата на пенкалото и на пакувањето.

Тресиба® 100 единици/ mL раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало.
Етикетата и пакувањето на Тресиба® 100 единици/mL се со светлозелена боја.
Претходно наполнетото пенкало (ФлексТач®) е дизајнирано да се користи со

НовоФаин®/НовоТвист® иглите за инјектирање 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.

Тресиба® 200 единици/ mL раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало.
Етикетата и пакувањето на Тресиба® 200 единици/ mL се со линии со темна зелена боја и со црвен квадрат кој ја истакнува јачината.
Претходно наполнетото пенкало (ФлексТач®) е дизајнирано да се користи со НовоФаин®/НовоТвист® иглите за инјектирање со должина до 8 mm. Испорачува 2 - 460 единици во чекори од по 2 единица. Мора да се следат деталните инструкции за употреба на наполнетото пенкало.

Тресиба® 100 единици/ mL раствор за инјектирање во патрон.
Патронот (Пенфил®) е дизајниран да се користи со системите на Ново Нордиск за испорака (трајни помагала за повеќекратна употреба што не се вклучени во пакувањето) со НовоФаин®/НовоТвист® иглите за инјектирање со должина до 8 mm. Мора да се следат деталните упатства за системот.

7. НОСИТЕЛ НА МАРКЕТИНГ АВТОРИЗАЦИЈАТА

Ново Нордиск Фарма дооел



ул. Никола Кљусев бр.11
1 000 Скопје
Р. С. Македонија

8. БРОЈ (ЕВИ) НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА АВТОРИЗАЦИЈА/ОБНОВА НА АВТОРИЗАЦИЈАТА
26.12.2013

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

март 2022

