

*Розеузева  
Димитрова*

*Стефанов*

## Збирен извештај со особините на лекот

Ризодег™ Пенфил® 100 единици/ml



Овој лек е предмет на дополнително следење. Тоа ќе овозможи брза идентификација на нови безбедносни информации. Здравствените работници се замолени да го пријават кое било очекувано несакано дејство. Видете го делот 4.8 како да пријавите несакано дејство.

## 1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Ризодег™ 100 единици/ml раствор за инјектирање во патрон

## 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).

Едно патрон 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

Раствор за инјектирање. (Пенфил®).

Бистар, безбоен, неутрален раствор.

## 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

### 4.1 Терапевтски индикации

Третман на дијабетес мелитус кај возрасни.

### 4.2 Позологија и начин на администрација

#### Позологија

Ризодег™ претставува растворлив инсулински продукт, составен од базален инсулин инсулин деглудек и прандијален брзо-дејствувачки инсулин аспарт.

Ризодег™ може да се администрира еднаш или двапати дневно со главниот оброк (оброци). Кога е потребно, пациентот може да го промени времето на администрирање, сè додека Ризодег™ се дозира со најголемиот оброк кога се зема еднаш дневно.

Јачината на инсулинските аналози, вклучувајќи го и Ризодег™, се изразува во единици (U). Една (1) единица (U) од Ризодег™ соодветствува на 1 интернационална единица (IU) хуман инсулин, 1 единица инсулин гларжин, 1 единица инсулин детемир или 1 единица бифазен инсулин аспарт.



Кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2, Ризодег™ може да се администрира самостојно, во комбинација со орални анти-дијабетици, како и во комбинација со болус инсулин (видете го делот 5.1).

При дијабетес мелитус тип 1, Ризодег™ се комбинира со краткотрајно-/брзо-дејствувачки инсулин при останатите оброци.

Дозирањето на Ризодег™ треба да се прилагоди индивидуално согласно потребите на пациентот. Се препорачува дозните прилагодувања примарно да бидат базирани на мерењата 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.

#### 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 начин 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 оброк (оброците), проследено со индивидуално прилагодување 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 краткотрајно-/брзо-дејствувачки инсулин при останатите оброци, проследено со индивидуални прилагодувања 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 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 на ден, може да се прави единица за единица врз основа на претходната вкупна дневна доза на инсулин.

Кај пациенти кои примаат базален или премиксен инсулин повеќе од еднаш на ден, префрлувањето на Ризодег™ дозиран двапати на ден, може да се прави единица за единица врз основа на 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 краткотрајно/брзо-дејствувачки инсулин при останатите оброци, проследено со индивидуални прилагодувања на дозата.

#### Посебна група на пациенти

##### *Постари пациенти (≥ 65 години старост)*

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

##### *Педијатриска популација*

Безбедноста и ефикасноста на Ризодег™ кај деца и адолесценти под 18 годишна возраст не беше утврдена. Податоците достапни во моментот се опишани во делот 5.2, но не може да се даде препорака за позологија.

#### 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 апсорбцијата.

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

Ризодег™ се применува супкутано со инјектирање во абдоминалниот ѕид, надлактицата или натколеницата. Местата на инјектирање секогаш треба да се менуваат во рамките на истата регија со цел да се намали ризикот од липодистрофија.

Ризодег™ е достапен во патрон (Пенфил) дизајниран за употреба со Ново Нордиск системи за инсулинска испорака и со 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).

Пациентите чија што контрола на гликемија е значително подобрена (на пр. преку интензивирани 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.

##### 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 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 Ризодег™. 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 неочекувано 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 Ризодег™ како и помешување со други инсулински производи.

Пациентите мора визуелно да ги проверат избраните единици на бирачот за доза на пенкалото. Затоа единствено 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.

### Антитела на инсулин

Примањето на 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 хипогликемија.

## **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 (ACE) 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 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 инсулин деглудек 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, инсулин деглудек беше секретирани во млекото; концентрацијата во млекото беше пониска од онаа во плазмата.

Не се знае дали инсулин деглудек/инсулин аспарт се излучува во хуманото млеко. Не се предвидени никакви метаболни ефекти кај новороденчињата/доенчињата кои се дојат.

#### Плодност

Анималните студии со инсулин деглудек не открија штетни дејства врз плодноста.

### **4.7 Влијание врз способноста за возење и користење машини**

Способноста на пациентот да се концентрира и реагира може да биде нарушена како резултат на хипогликемијата. 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 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 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 Систем Орган Класа. 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
Нарушувања на имуниот систем	<i>Ретко – Хиперсензитивност</i>
	<i>Ретко – Уртикарија</i>
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	<i>Многу вообичаено – Хипогликемија</i>
Нарушување на кожата и поткожно ткиво	<i>Непознато – Липодистрофија</i>
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	<i>Вообичаено – Реакции на местото на инјектирање</i>
	<i>Невообичаено – Периферен едем</i>

#### Опис на селектираните 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 екципиенсите можат да бидат потенцијално живото-загрозувачки.

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

##### Хипогликемија

Хипогликемија може да се појави во колку 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.

##### Липодистрофија

Липодистрофија (вклучувајќи липохипертрофија, липоатрофија) може да се појави на местата на инјектирање. Континуирано ротирање на местото на инјектирање во рамки на една иста регија може да доведе до намалување на ризикот од појава на овие реакции.

##### Реакции на местото на инјектирање

Реакции на местото на инјектирање (вклучувајќи хематом на местото на инјектирање, болка, хеморагија, еритема, чворчиња, оток, обезбојување, пруритус, топлина и задебелување 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™ беше администриран кај деца и адолесценти до 18 години заради испитување на фармакокинетските својства (видете го делот 5.2). Безбедноста и ефикасноста на лекот не е испитана кај деца и адолесценти.



## 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 на очекувани несакани дејства

Пријавувањето на очекувани 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 замолени да го пријават кое било очекувано несакано дејство за лекот согласно националниот систем за пријавување на несакани дејства.

## **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 глукагон (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 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. АТС код: A10AD06.

### Механизам на дејство

Инсулин деглудек и инсулин аспарт 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.

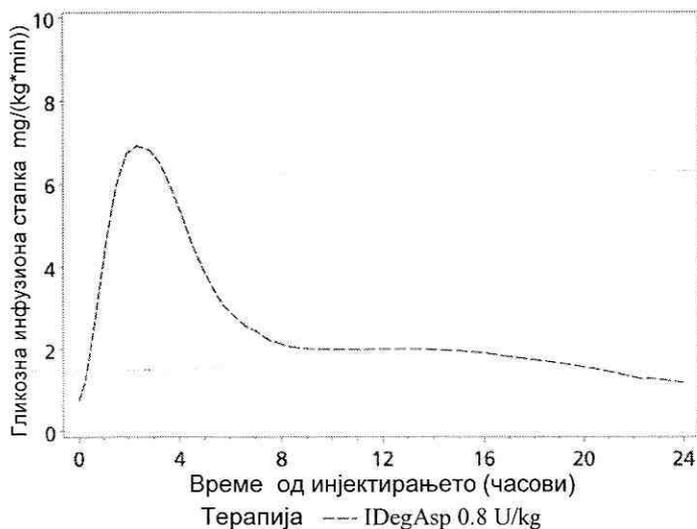
### Фармакодинамски својства

Фармакодинамскиот ефект на Ризодег™ е изразито одделен за двете компоненти (Слика 1) и крајниот профил на дејство ги рефлектира индивидуалните компоненти, брзо дејствувачката инсулин аспарт и базалната компонента инсулин деглудек.



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

Ризодег™ има брз почеток на дејство, кое настапува веднаш после инјектирањето и ги покрива инсулинските потребите за време на оброк, додека базалната компонента има рамен и стабилен профил на дејство и 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. Состојба на стабилност 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

Беа спроведени 5 мулти-национални студии во траење од 26 или 52 недели како рандомизирани, контролирани, отворени и treat-to target студии во кои 1360 пациенти со дијабетес мелитус беа третирани со Ризодег™ (362 пациенти со дијабетес мелитус тип 1 и 998 пациенти со дијабетес мелитус тип 2). Во две студии со дијабетес мелитус тип 2, Ризодег™ администриран еднаш на ден (е.д) плус орален-антидијабетик (OADs), беше споредуван со инсулин гларжин (IGLar) плус орален-антидијабетик (OADs) (Табела 1). Во две студии со дијабетес мелитус тип 2, Ризодег™ администриран два пати на ден (д.д) плус орален-антидијабетик (OADs), беше споредуван со бифазен инсулин аспарт 30 (BIAsp 30) администриран два пати на ден плус орален-антидијабетик (OADs) (Табела 2). Исто така беше споредуван Ризодег™ администриран еднаш на ден плус инсулин аспарт (IAsp), со еднаш или двапати дневно администриран инсулин детемир (IDet) плус инсулин аспарт (IAsp), кај пациенти со дијабетес мелитус тип 1 (Табела 3).



При третирање до целни вредности неинфериорност во промените на HbA<sub>1c</sub> од почетокот до крајот на студијата беше потврдена во сите студии наспроти сите компаратори.

Во две студии во кои се користела комбинација на инсулин и орален антидијабетик 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 гликемиска контрола (HbA<sub>1c</sub>) споредено со инсулин гларжин IGLar (администриран согласно со одобриениот начин на примена) (Табела 1). Бидејќи Ризодег™ содржи брзо-дејствувачки прандијален инсулин (инсулин аспарт), прандијалната гликемиска контрола при оброкот е подобрена, споредено со администрирање само на базален инсулин; видете ги резултатите од студијата во Табела 1. Пониска 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) беше забележана со Ризодег™ споредено со инсулин гларжин (Табела 1).

Кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 Ризодег™ администриран два пати на ден, покажа слична гликемиска контрола (HbA<sub>1c</sub>) споредено со бифазен инсулин аспарт 30 (BIAsp 30) администриран два пати на ден. Ризодег™ покажа супериорно подобрување на нивоата на гликемија на гладно, споредено со пациентите третирани со бифазен инсулин аспарт 30 (BIAsp 30). Стапката на вкупна и ноќна хипогликемија со Ризодег™ е помала (Табела 2).

Кај пациенти со дијабетес мелитус тип 1, третманот со Ризодег™ администриран еднаш на ден плус инсулин аспарт (IAsp) за останатите оброци, покажа слична гликемиска контрола (HbA<sub>1c</sub> и гликемија на гладно) со пониска стапка на ноќна хипогликемија, споредено со базал/болус режим со инсулин детемир (IDet) плус инсулин аспарт (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) <sup>1</sup> (пациенти кои не примале инсулин)	Инсулин гларжин (е.д) <sup>1</sup> (пациенти кои не примале инсулин)	Ризодег (е.д) <sup>2</sup> Корисници на инсулин	Инсулин гларжин (е.д) <sup>2</sup> Корисници на инсулин
N	266	263	230	233
<b>Среден HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
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]	
<b>Гликемија на гладно (FPG) (mmol/L)</b>				
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]	
<b>Прандијален плазма гликемиски инкремент 90 минути по примената доза со оброк (mmol/l)</b>				
Крај на студија	1.9	3.4	1.2	2.6
Средна промена	-1.5	-0.3	-1.5	-0.6
<b>Стапка на хипогликемија (на пациентови години на изложување)</b>				
Тешка	0.01	0.01	0.00	0.04
Потврдена <sup>3</sup>	4.23	1.85	4.31	3.20
	Стапка: 2.17 [1.59; 2.94]		Стапка: 4.43 [1.07; 4.92]	



Потврдена ноќна <sup>3</sup>	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 ± пиоглитазон ± DPP-4-инхибитор

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. Ноќна потврдена хипогликемија беше дефинирана како епизода помеѓу полноќ и 6 часот наутро.

**Табела 2 Резултати од две 26 неделни студии со Ризодег™ администриран двапати на ден (д.д) кај дијабетес мелитус тип 2**

	Ризодег (д.д) <sup>1</sup> Корисници на инсулин	Бифазен инсулин аспарт 30 (д.д) <sup>1</sup> Корисници на инсулин	Ризодег (д.д) <sup>2</sup> Корисници на инсулин	Бифазен инсулин аспарт 30 (д.д) <sup>2</sup> Корисници на инсулин
N	224	222	280	142
<b>Среден HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
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]	
<b>FPG (mmol/L)</b>				
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]	
<b>Стапка на хипогликемија (на пациентови години на изложување)</b>				
Тешка	0.09	0.25	0.05	0.03
Потврдена <sup>3</sup>	9.72	13.96	9.56	9.52
	Стапка: 0.68 [0.52; 0.89]		Стапка: 1.00 [0.76; 1.32]	
Потврдена ноќна <sup>3</sup>	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 ± пиоглитазон ± DPP-4-инхибитор

2 Дозен режим еднаш дневно± метформин

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. Ноќна потврдена хипогликемија беше дефинирана како епизода помеѓу полноќ и 6 часот наутро.

**Табела 3 Резултати од 26 неделни студии кај пациенти со дијабетес мелитус тип 1**

	Ризодег (е.д) <sup>1</sup>	Инсулин детемир (е.д/д.д) <sup>2</sup>
N	366	182
<b>Среден HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Крај на студија	7.6	7.6
Средна промена	-0.73	-0.68
	Разлика: -0.05 [-0.18; 0.08]	
<b>FPG (mmol/L)</b>		
Крај на студија	8.7	8.6
Средна промена	-1.61	-2.41
	Разлика: 0.23 [-0.46; 0.91]	
<b>Стапка на хипогликемија (на пациентови години на изложување)</b>		
Тешка	0.33	0.42
Потврдена <sup>3</sup>	39.2	44.3
	Стапка: 0.91 [0.76; 1.09]	
Потврдена ноќна <sup>3</sup>	3.71	5.72
	Стапка: 0.63 [0.49; 0.81]	

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



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

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.

### 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 и деца на возраст од раѓање до помалу 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).
- Деца и адолесценти на возраст од 10 до помалку од 18 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).

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

- Деца и адолесценти од 1 до помалку од 18 години со дијабетес мелитус тип 1 (за повеќе информации за педијатриска употреба видете го делот 4.2).

## **5.2 Фармакокинетски својства**

### Апсорпција

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

Ризодег™ ги одржува добро воспоставените карактеристиките на брза апсорпција на инсулин аспарт. Фармакокинетскиот профил на инсулин аспарт се појавува 14 минути после инјектирање со врв на концентрација по 72 минути.

### Дистрибуција

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

### Биотрансформација

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



### Елиминација

Терминалниот полуживот по супкутана администрација на Ризодег™ е определен со стапката на апсорбција од страна на супкутаното ткиво. Терминалниот полуживот на базалната компонента (инсулин деглудек) 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 (инсулин деглудек) и прандијалната компонентата (инсулин аспарт) 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. Вкупната изложеност и врв на концентрацијата на инсулин аспарт, се повисоки кај деца отколку кај возрасни и се слични кај адолесценти и возрасни. Фармакокинетските својства на инсулин деглудек кај деца и адолесценти беа споредливи со оние забележани кај возрасни со дијабетес мелитус тип 1. Вкупната изложеност на инсулин деглудек после администрација на единечна доза е 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 на повторувани дози, канцероген потенцијал и токсичност за репродукција.

Односот на митогена наспроти метаболичка потентност за инсулин деглудек 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 рН прилагодување)



Натриум хидроксид (за рН прилагодување)  
Вода за инјекции

## 6.2 Инкомпатибилности

Супстанции додадени на Ризодег™ можат да предизвикаат деградација на инсулин деглудек и/или инсулин аспарт.

Ризодег™ не смее да се додава на инфузиони течности.

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

## 6.3 Рок на траење

30 месеци.

После првото отворање, производот може да се чува максимум 4 недели. Да се чува под 30°C. Да не се чува во фрижидер.

## 6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

### Пред прва употреба:

Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C). Да не се чува блиску до делот за замрзнување.  
Да не се замрзнува.

### За време на употреба или кога се носи како резерва:

Да не се чува во фрижидер. Да се чува под 30°C.  
Чувајте го патронот во надворешното пакување, за да го заштитите 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

3 ml раствор во патрон (стакло Тип 1) со клип (халобутил) и затворац (халобутил / полиизопрен) во пакување.

Големина на пакување: 5 и 10 патрони.

Сите големини на пакувањето не мора да бидат на пазарот.

## 6.6 Посебни предупредувања за отстранување и други ракувања

Патронот (Пенфил®) е дизајниран да се користи со Ново Нордиск системи за инсулинска испорака (медицински помагала за повеќекратна употреба кои не се вклучени во пакувањето) и НовоФаин®/НовоТвист™ иглите за инјекција со должина до 8 mm. Деталните инструкции за употреба кој се содржани во пакувањето мора да се следат.

Патронот (Пенфил®) е за употреба од страна на едно лице. Патронот 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.

Пациентот треба да ја отстрани иглата после секое инјектирање.

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

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

## **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

Ново Нордиск Фарма дооел  
бул. Октомвриска револуција бр. 18  
1 000 Скопје  
Р. Македонија

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

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

## **10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Мај 2014

