

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tresiba 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru
Tresiba 200 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru
Tresiba 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tresiba 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje insulinum degludecum 300 jednotek ve 3 ml roztoku.
1 ml roztoku obsahuje insulinum degludecum* 100 jednotek (odpovídá insulinum degludecum 3,66 mg).

Tresiba 200 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje insulinum degludecum 600 jednotek ve 3 ml roztoku.
1 ml roztoku obsahuje insulinum degludecum* 200 jednotek (odpovídá insulinum degludecum 7,32 mg).

Tresiba 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce

Jedna zásobní vložka obsahuje insulinum degludecum 300 jednotek ve 3 ml roztoku.
1 ml roztoku obsahuje insulinum degludecum* 100 jednotek (odpovídá insulinum degludecum 3,66 mg).

*Je vyráběn rekombinantní DNA technologií v *Saccharomyces cerevisiae*.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tresiba 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

Injekční roztok (FlexTouch)

Tresiba 200 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

Injekční roztok (FlexTouch)

Tresiba 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce

Injekční roztok (Penfill)

Čirý bezbarvý roztok s neutrálním pH.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetu mellitu u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 roku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tento léčivý přípravek je bazální inzulin určený k subkutánnímu podání jednou denně kdykoli v průběhu dne, přednostně ve stejnou denní dobu.

Účinnost inzulinových analogů, včetně inzulinu degludek, se vyjadřuje v jednotkách. Jedna

(1) jednotka inzulínu degludek odpovídá 1 mezinárodní jednotce humánního inzulínu, 1 jednotce inzulínu glargin (100 jednotek/ml) nebo 1 jednotce inzulínu detemir.

U pacientů s diabetem mellitem 2. typu lze tento léčivý přípravek použít samostatně nebo v jakékoliv kombinaci s perorálními antidiabetiky, s agonisty GLP-1 receptoru i s bolusovým inzulínem (viz bod 5.1).

U pacientů s diabetem mellitem 1. typu se přípravek Tresiba musí kombinovat s krátkodobě/rychle působícím inzulínem, aby se pokryla prandiální potřeba inzulínu.

Přípravek Tresiba je třeba dávkovat dle individuálních potřeb pacienta. Doporučuje se optimalizovat kontrolu hladiny glukózy úpravou dávky na základě plazmatické hladiny glukózy nalačno.

Úprava dávky může být nutná v případě, že je pacient vystaven zvýšené fyzické námaze, mění svou obvyklou dietu nebo po dobu souběžně probíhajícího onemocnění.

Tresiba 100 jednotek/ml a Tresiba 200 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

Přípravek Tresiba je k dispozici ve dvou silách. U obou se potřebná dávka vyjadřuje v jednotkách. Přírůstky jednotek se nicméně mezi těmito dvěma silami tohoto léčivého přípravku liší.

- U přípravku Tresiba 100 jednotek/ml může být podána dávka 1–80 jednotek v injekci v přírůstcích po 1 jednotce.
- U přípravku Tresiba 200 jednotek/ml může být podána dávka 2–160 jednotek v injekci v přírůstcích po 2 jednotkách. Dávka je poskytována v polovičním objemu bazálních inzulínových přípravků o koncentraci 100 jednotek/ml.

Počítadlo dávky ukazuje počet jednotek bez ohledu na sílu a při převodu pacienta na novou sílu se **neprovádí** žádná konverze dávkování.

Flexibilita doby podání dávky

V situacích, kdy není aplikace ve stejnou denní dobu možná, umožňuje přípravek Tresiba flexibilitu v načasování podávání inzulínu (viz bod 5.1). Mezi injekcemi musí být vždy zajištěna alespoň 8hodinová prodleva. Ohledně flexibility doby podání dávky přípravku Tresiba u dětí a dospívajících nejsou klinické zkušenosti.

Pacienti, kteří dávku vynechají, mají být poučeni, aby si tuto dávku aplikovali ihned po zjištění této skutečnosti a dále pokračovali v běžném dávkování jednou denně.

Zahájení léčby

Pacienti s diabetem mellitem 2. typu

Doporučovaná počáteční denní dávka je 10 jednotek, následovaná individuálními úpravami dávek.

Pacienti s diabetem mellitem 1. typu

Přípravek Tresiba je určen k použití jednou denně s prandiálními inzulíny a vyžaduje následné individuální úpravy dávek.

Převedení z jiných inzulínových léčivých přípravků

Během převedení a v následujících týdnech je doporučeno pečlivé monitorování hladiny glukózy. Může být zapotřebí upravit dávky a načasování souběžně užívaných inzulínových přípravků s rychlým nebo krátkodobým účinkem nebo jiné souběžné antidiabetické léčby.

Pacienti s diabetem mellitem 2. typu

U pacientů s diabetem 2. typu léčených bazálními inzulíny podávanými jednou denně, bazál-bolus inzulíny, premixovanými inzulíny nebo samostatně míchanými inzulíny lze převedení z bazálního inzulínu na přípravek Tresiba provést na základě předchozí dávky bazálního inzulínu v poměru jednotek jedna ku jedné a poté dávku individuálně upravit.

Je zapotřebí zvážit snížení dávky o 20 % oproti předchozí dávce bazálního inzulínu a následnou úpravu dávky na individuálním základě při

- převedení na přípravek Tresiba z bazálního inzulínu podávaného dvakrát denně
- převedení na přípravek Tresiba z inzulínu glargin (300 jednotek/ml).

Pacienti s diabetem mellitem 1. typu

U pacientů s diabetem 1. typu je třeba zvážit snížení dávky o 20 % oproti předchozí dávce bazálního inzulínu či oproti bazální složce v režimu kontinuální subkutánní inzulínové infuze a poté dávku individuálně upravit na základě glykemické odpovědi.

Použití přípravku Tresiba v kombinaci s agonisty GLP-1 receptoru u pacientů s diabetem mellitem 2. typu

Pokud je přípravek Tresiba přidáván k agonistům GLP-1 receptoru, je počáteční denní doporučená dávka 10 jednotek s následující individuální úpravou dávky.

Pokud jsou agonisté GLP-1 receptoru přidávány k přípravku Tresiba, doporučuje se snížit dávku přípravku Tresiba o 20 %, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemie. Následně má být dávka upravena individuálně.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší osoby (≥65 let)

Přípravek Tresiba může být používán staršími osobami. Sledování hladiny glukózy musí být intenzivnější a dávka inzulínu má být upravena individuálně (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin a jater

Přípravek Tresiba mohou používat pacienti s poruchou renálních a jaterních funkcí. Sledování hladiny glukózy musí být intenzivnější a dávka inzulínu má být upravena individuálně (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

S použitím tohoto léčivého přípravku u dětí ve věku do 1 roku nejsou klinické zkušenosti. Tento léčivý přípravek lze používat u dospívajících a dětí ve věku od 1 roku (viz bod 5.1). Při přechodu z bazálního inzulínu na přípravek Tresiba je třeba individuálně zvážit snížení dávky bazálního i bolusového inzulínu, aby bylo minimalizováno riziko hypoglykemie (viz bod 4.4).

Způsob podání

Pouze subkutánní podání.

Přípravek Tresiba se nesmí podávat intravenózně, neboť to může vést k těžké hypoglykémii.

Tento léčivý přípravek se nesmí podávat intramuskulárně, neboť po takovém podání může dojít ke změnám absorpce.

Tento léčivý přípravek se nesmí podávat v inzulínových infuzních pumpách.

Tresiba se nesmí natahovat ze zásobní vložky předplněného pera do injekční stříkačky (viz bod 4.4).

Přípravek Tresiba se aplikuje subkutánní injekcí do stehna, horní části paže nebo břišní stěny. Místa vpichu musí být v rámci jedné oblasti vždy obměňována, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy (viz bod 4.4 a 4.8).

Pacienti mají být poučeni, aby vždy používali novou jehlu. Opakované používání jehel v inzulínovém peru zvyšuje riziko ucpaní jehel, což může způsobit poddávkování nebo předávkování. V případě, že je jehla ucpaná, musejí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynu pro použití, který je součástí příbalové informace (viz bod 6.6).

Tresiba 100 jednotek/ml a Tresiba 200 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

Přípravek Tresiba se dodává v předplněném peru (FlexTouch) určeném k použití s injekčními jehlami NovoFine nebo NovoTwist.

- Předplněné pero obsahující 100 jednotek/ml umožňuje nastavit dávky o 1–80 jednotkách v přírůstcích po 1 jednotce.

- Předplněné pero obsahující 200 jednotek/ml umožňuje nastavit dávky o 2–160 jednotkách v přírůstcích po 2 jednotkách.

Tresiba 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce

Přípravek Tresiba se dodává v zásobní vložce (Penfill) určené k použití s aplikátory inzulínu Novo Nordisk a injekčními jehlami NovoFine nebo NovoTwist.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypoglykemie

Vynechání jídla nebo neplánovaná namáhavá fyzická zátěž mohou vést k hypoglykémii.

Pokud je dávka inzulínu příliš vysoká ve vztahu k potřebě inzulínu, může se objevit hypoglykemie (viz body 4.5, 4.8 a 4.9).

U dětí je třeba dbát na to, aby dávky inzulínu (zvláště v režimu bazál-bolus) odpovídaly příjmu jídla a fyzické aktivitě a tím bylo minimalizováno riziko hypoglykemie.

Pacienti, kteří mají výrazně zlepšenou kontrolu hladiny glukózy (např. při intenzifikované inzulínové terapii), mohou zaznamenat změnu svých obvyklých varovných symptomů hypoglykemie a musí být patřičně poučeni. U pacientů s dlouholetým diabetem mohou běžné varovné symptomy vymizet.

Přidružené onemocnění, zejména infekce a horečky, obvykle zvyšuje pacientovu potřebu inzulínu. Přidružené onemocnění ledvin, jater či onemocnění postihující nadledviny, podvěsek mozkový nebo štítnou žlázu může vyžadovat změny v dávce inzulínu.

Jako u ostatních bazálních inzulínových přípravků může prodloužený účinek přípravku Tresiba opozdit zotavení se z hypoglykemie.

Hyperglykemie

Podání inzulínu s rychlým účinkem se doporučuje v situacích se závažnou hyperglykemií.

Nedostatečné dávkování a/nebo přerušení léčby u pacientů vyžadujících inzulín může vést k hyperglykémii a potenciálně k diabetické ketoacidóze. Dále mohou souběžná onemocnění, hlavně infekce, vést k hyperglykémii a tím způsobit vyšší potřebu inzulínu.

První symptomy hyperglykemie se obvykle v průběhu hodin nebo dní stupňují. Patří mezi ně žízeň, zvýšená frekvence močení, nauzea, zvracení, ospalost, zarudlá suchá kůže, sucho v ústech, ztráta chuti k jídlu či acetonový zápach dechu. U diabetu mellitu 1. typu neléčené hyperglykemické stavy v konečném důsledku vedou až k diabetické ketoacidóze, která je potenciálně letální.

Převedení z jiných inzulínových léčivých přípravků

Převedení pacienta na jiný typ, značku nebo výrobce inzulínu musí probíhat pod lékařským dozorem a může vést k potřebě změny dávkování.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpíchnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhlá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykémii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antidiabetik.

Kombinace pioglitazonu a inzulínových léčivých přípravků

Pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulínem, byly hlášeny případy srdečního selhání, a to

zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik srdečního selhání. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu, pokud je zvažována léčba pioglitazonem v kombinaci s přípravkem Tresiba. Pokud je tato kombinace použita, musí být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Pioglitazon musí být vysazen, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků.

Poruchy zraku

Intenzifikovaná léčba inzulínem s prudkým zlepšením glykemické kontroly může být spojena s přechodným zhoršením diabetické retinopatie, zatímco dlouhodobé zlepšení glykemické kontroly snižuje riziko progresu diabetické retinopatie.

Zamezení chybám v medikaci

Pacienty je zapotřebí poučit, aby před každou injekcí kontrolovali štítek inzulínu, aby nedošlo k náhodné záměně mezi dvěma různými silami přípravku Tresiba či jinými inzulínovými přípravky.

Pacienti musí vizuálně ověřit jednotky nastavené na počítadle dávky pera. Je proto nutné, aby pacienti, kteří si přípravek aplikují sami, byli schopni přečíst údaj na počítadle dávky pera. Pacienty, kteří jsou slepí nebo slabozrací, je třeba poučit, aby vždy požádali o pomoc druhou osobu, která má dobrý zrak a zkušenosti s používáním inzulínových aplikátorů.

Aby se zamezilo chybám v dávkování a možnému předávkování, pacienti ani zdravotnický personál nikdy nesmějí používat injekční stříkačku k natažení přípravku ze zásobní vložky předplněného pera. V případě, že je jehla ucpaná, musejí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynu pro použití, který je součástí příbalové informace (viz bod 6.6).

Protilátky proti inzulínu

Podávání inzulínu může vyvolat tvorbu protilátek proti inzulínu. Ve vzácných případech může přítomnost těchto protilátek vyžadovat úpravu dávky inzulínu, aby se usměrnila tendence k hyper- či hypoglykémii.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U řady léčivých přípravků je známa interakce s glukózovým metabolismem.

Následující látky mohou snížit potřebu inzulínu

Perorální antidiabetika, agonisté receptoru GLP-1, inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), beta-blokátory, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), salicyláty, anabolické steroidy a sulfonamidy.

Následující látky mohou zvýšit potřebu inzulínu

Perorální antikoncepce, thiazidy, glukokortikoidy, hormony štítné žlázy, sympatomimetika, růstový hormon a danazol.

Beta-blokátory mohou zakrývat příznaky hypoglykemie.

Oktreotid/lanreotid může jak zvýšit, tak snížit potřebu inzulínu.

Alkohol může zesílit nebo snížit hypoglykemický účinek inzulínu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Použití přípravku Tresiba u těhotných žen s diabetem bylo zkoumáno v intervenčním klinickém hodnocení (viz bod 5.1). Středně velké množství údajů z klinických hodnocení a poregistračních dat u těhotných žen (více než 400 výsledků těhotenství) nenaznačuje žádnou malformační nebo fetální/neonatální toxicitu. Co se týče embryotoxicity a teratogenity, reprodukční studie na zvířatech neprokázaly žádný rozdíl mezi inzulinem degludek a humánním inzulinem.

Léčbu přípravkem Tresiba lze během těhotenství zvážit, pokud je to klinicky nutné.

Všeobecně se doporučuje u těhotných žen s diabetem zvýšená kontrola a monitorování glukózy v krvi během těhotenství a při plánování těhotenství. Potřeba inzulinu obvykle v prvním trimestru klesá a zvyšuje se následně během druhého a třetího trimestru. Po porodu se potřeba inzulinu za normálních okolností rychle vrátí k hodnotám před těhotenstvím. Doporučuje se pečlivé monitorování kontroly hladiny glukózy a individuální úprava dávky inzulinu.

Kojení

S používáním přípravku Tresiba během kojení neexistují žádné klinické zkušenosti. U potkanů se inzulin degludek vylučoval do mléka. Koncentrace v mléku byla nižší než v plazmě.

Není známo, zda se inzulin degludek vylučuje do lidského mateřského mléka. Neočekávají se žádné metabolické účinky na kojeného novorozence/dítě.

Fertilita

Reprodukční studie na zvířatech s inzulinem degludek neodhalily žádné nežádoucí účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento léčivý přípravek nemá žádný či má jen nepatrný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nicméně pacientova schopnost koncentrace a reakce se může v důsledku hypoglykemie snížit. Uvedená skutečnost může znamenat riziko v situacích, kdy jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. při řízení motorového vozidla nebo obsluhování strojů).

Pacienti musí být poučeni o opatřeních, jak se vyvarovat vzniku hypoglykemie při řízení. To je zvláště důležité především u pacientů, kteří mají malé nebo žádné varovné příznaky hypoglykemie nebo kteří mají časté epizody hypoglykemie. V těchto případech je třeba vhodnost řízení zvážit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem během léčby je hypoglykemie (viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou založeny na údajích z klinických studií a jsou klasifikovány podle třídy orgánových systémů MedDRA. Frekvence výskytu jsou definovány podle následující konvence: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivita Kopřivka
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hypoglykemie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Lipodystrofie
	Není známo	Kožní amyloidóza†
	Časté	Reakce v místě vpichu

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Periferní edém
---	------------	----------------

† Nežádoucí účinky z postmarketingových zdrojů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy imunitního systému

Při použití inzulínových přípravků může dojít k alergickým reakcím. Okamžité alergické reakce na samotný inzulín nebo pomocné látky mohou potenciálně ohrozit život pacienta.

U přípravku Tresiba byly vzácně hlášeny hypersenzitivita (manifestována jako otok jazyka a rtů, průjem, nauzea, únava a svědění) a kopřivka.

Hypoglykemie

Hypoglykemie se může objevit v případě, že dávka inzulínu je příliš vysoká oproti jeho potřebě. Těžká hypoglykemie může vést k bezvědomí a/nebo křečím a může vyústit v přechodné nebo trvalé poškození mozkové funkce či dokonce v úmrtí. Symptomy hypoglykemie se obvykle objevují náhle. Mohou zahrnovat studený pot, chladnou bledou pokožku, únavu, nervozitu nebo třes, úzkost, neobvyklou vyčerpanost nebo slabost, zmatenost, problémy s koncentrací, ospalost, přílišný hlad, změny vidění, bolest hlavy, nauzeu a palpitaci.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipoatrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžná cyklická změna místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předejít (viz bod 4.4).

Reakce v místě vpichu

U pacientů léčených přípravkem Tresiba se objevily reakce v místě vpichu (včetně hematomu v místě vpichu, bolesti, krvácení, zarudnutí, uzlíků, otoku, změny zbarvení kůže, svědění, pocitu tepla v místě vpichu a zduření v místě vpichu). Tyto reakce jsou obvykle mírné a přechodné a normálně vymizí během pokračování léčby.

Pediatrická populace

Přípravek Tresiba byl při studiu farmakokinetických vlastností podáván dětem a dospívajícím do 18 let (viz bod 5.2). Bezpečnost a účinnost přípravku byly prokázány v dlouhodobé klinické studii u dětí ve věku od 1 roku až do věku < 18 let. Frekvence výskytu, typ a závažnost nežádoucích účinků v pediatrické populaci nevykazují rozdíly oproti zkušenostem u obecné diabetické populace (viz bod 5.1).

Další zvláštní skupiny pacientů

Na základě zdrojů z klinických studií nenaznačují frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků pozorovaných u starších osob a u pacientů s poruchou funkce ledvin či jater žádné rozdíly oproti širším zkušenostem v obecné populaci.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Přesnou nadměrnou dávku inzulínu nelze definovat. Hypoglykemie se však může vyvíjet postupně přes jednotlivá stádia, pokud se pacientovi podává více inzulínu, než je potřebné:

- Mírné hypoglykemické epizody lze léčit perorálním podáním glukózy nebo jiných potravin obsahujících cukr. Proto se pacientům doporučuje, aby s sebou vždy nosili potraviny s obsahem cukru.

- Závažné hypoglykemické příhody, kdy si pacient není sám schopen zajistit léčbu, lze léčit intramuskulárním nebo subkutánním podáním glukagonu (0,5 až 1 mg) zaškolenou osobou nebo intravenózní aplikací glukózy zdravotnickým pracovníkem. Glukózu je též nutné podat intravenózně, jestliže pacient nereaguje na glukagon do 10 až 15 minut. Jakmile se pacient probere k vědomí, doporučuje se podat mu perorálně sacharidy jako prevenci relapsu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetika. Inzuliny a analogy dlouze působící, k injekční aplikaci. ATC kód: A10AE06.

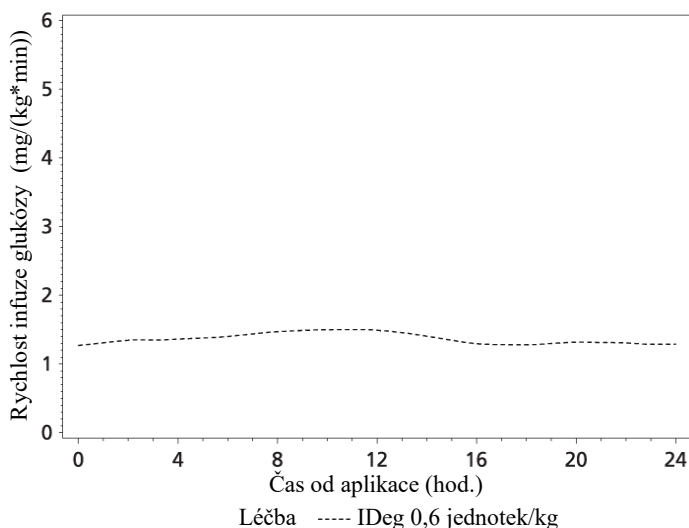
Mechanismus účinku

Inzulin degludek se specificky váže na lidský inzulinový receptor a má stejné farmakologické účinky jako lidský inzulin.

Účinek inzulínu na snížení hladiny glukózy v krvi je způsoben usnadněným vychytáváním glukózy, které následuje po navázání inzulínu na receptory svalových a tukových buněk, a současnou inhibicí výdeje glukózy z jater.

Farmakodynamické účinky

Přípravek Tresiba je bazální inzulin tvořící po subkutánní injekci rozpustné multihexamery vedoucí ke vzniku depotního úložiště, ze kterého se inzulin degludek postupně a pomalu absorbuje do krevního oběhu, což vede k rovnoměrnému a stabilnímu účinku přípravku Tresiba na snížení hladiny glukózy (viz obrázek 1). V průběhu 24 hodin při podávání jednou denně byl účinek přípravku Tresiba na snížení hladiny glukózy, na rozdíl od inzulínu glargin, rovnoměrně rozdělen mezi prvních a druhých 12 hodin ($AUC_{GIR, 0-12h, SS}/AUC_{GIR, celkový, SS} = 0,5$).



Obrázek 1 Profily rychlosti infuze glukózy, korigované, ustálený stav – průměrný profil 0–24 hodin – IDeg 100 jednotek/ml, 0,6 jednotek/kg – studie 1987

Trvání účinku přípravku Tresiba je delší než 42 hodin v rozmezí terapeutické dávky.

Ustálený stav nastane po 2–3 dnech aplikace přípravku.

Mezidenní variabilita účinku na snižování hladiny glukózy během jednoho dávkovacího intervalu 0–24 hodin v ustáleném stavu ($AUC_{GIR, \tau, SS}$) vyjádřená jako variační koeficient je u inzulínu degludek 20 %, což je významně nižší hodnota než u inzulínu glargin (100 jednotek/ml).

Celkový účinek přípravku Tresiba na snížení hladiny glukózy se s rostoucími dávkami lineárně zvyšuje.

Celkový účinek na snížení hladiny glukózy je u přípravku Tresiba 100 jednotek/ml a 200 jednotek/ml po podání stejných dávek těchto dvou přípravků srovnatelný.

Neexistuje žádný klinicky relevantní rozdíl ve farmakodynamice tohoto léčivého přípravku mezi staršími a mladšími dospělými pacienty.

Klinická účinnost a bezpečnost

S přípravkem Tresiba bylo provedeno 11 multinárodních klinických studií v délce trvání 26 nebo 52 týdnů ve formě kontrolovaných, otevřených, randomizovaných, paralelních studií k cílovým hodnotám (treat-to-target) s 4 275 pacienty vystavenými léčbě přípravkem Tresiba (1 102 s diabetem mellitem 1. typu a 3 173 s diabetem mellitem 2. typu).

V otevřených klinických hodnoceních byl účinek přípravku Tresiba byl testován u pacientů s diabetem mellitem 1. typu (tabulka 2), u inzulín naivních pacientů (zahájení podávání inzulínu u diabetu mellitu 2. typu, tabulka 3) a pacientů již inzulín používajících (inzulinová intenzifikace u diabetu mellitu 2. typu, tabulka 4) s pevným i flexibilním časem podávání (tabulka 5). Byla potvrzena non-inferiorita snížení HbA_{1c} (porovnávání výchozí stavu se stavem na konci studie) ve všech studiích ve srovnání se všemi porovnávanými přípravky (inzulin detemir a inzulín glargin (100 jednotek/ml)). Zatímco v případě srovnání s ostatními inzulínovými přípravky bylo zlepšení hladiny HbA_{1c} non-inferiorní, ve srovnání se sitagliptinem byl přípravek Tresiba ve snižování hladiny HbA_{1c} statisticky významně superiorní (tabulka 4).

V prospektivně plánované metaanalýze sedmi otevřených konfirmačních studií k cílovým hodnotám (treat-to-target) u pacientů s diabetem mellitem 1. typu a 2. typu byl přípravek Tresiba superiorní z pohledu nižšího počtu potvrzených hypoglykemických příhod vzniklých v důsledku léčby (zejména na základě přínosu u diabetu mellitu 2. typu, viz tabulka 1) a potvrzených nočních hypoglykemických příhod ve srovnání s inzulínem glargin (100 jednotek/ml) (podávaným v souladu s SPC). Snížení hypoglykemických příhod bylo u přípravku Tresiba dosaženo při nižší průměrné hladině FPG než u inzulínu glargin.

Tabulka 1 Výsledky metaanalýzy hypoglykemie

Odhadovaný poměr rizika (inzulin degludek/inzulin glargin)	Potvrzená hypoglykemie ^a	
	Celkový	Noční
Diabetes mellitus 1. typu + 2. typu (hodnoceno společně)	0,91*	0,74*
Udržovací období ^b	0,84*	0,68*
Geriatrickí pacienti ≥65 let	0,82	0,65*
Diabetes mellitus 1. typu	1,10	0,83
Udržovací období ^b	1,02	0,75*
Diabetes mellitus 2. typu	0,83*	0,68*
Udržovací období ^b	0,75*	0,62*
Léčba pouze bazálním inzulínem u dříve inzulín naivních pacientů	0,83*	0,64*

*Statisticky signifikantní ^a Potvrzená hypoglykemie byla definována jako příhody potvrzené plazmatickou hladinou glukózy <3,1 mmol/l nebo pacientovou potřebou pomoci třetí stranou. Noční potvrzená hypoglykemie byla definována jako příhody mezi půlnocí a 6. hodinou ranní. ^b Epizody od týdne 16

Po dlouhodobé léčbě přípravkem Tresiba nedochází ke klinicky významné produkci protilátek proti inzulínu.

Tabulka 2 Výsledky otevřených klinických studií u diabetu mellitu 1. typu

	52 týdnů léčby		26 týdnů léčby	
	Tresiba ¹	Inzulin glargin (100 jednotek/ml) ¹	Tresiba ¹	Inzulin detemir ¹
n	472	157	302	153
HbA_{1c} (%)				
Konec studie	7,3	7,3	7,3	7,3
Průměrná změna	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	<i>Rozdíl: -0,01 [-0,14; 0,11]</i>		<i>Rozdíl: -0,09 [-0,23; 0,05]</i>	
FPG (mmol/l)				
Konec studie	7,8	8,3	7,3	8,9
Průměrná změna	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	<i>Rozdíl: -0,33 [-1,03; 0,36]</i>		<i>Rozdíl: -1,66 [-2,37; 0,95]</i>	
Výskyt hypoglykemie (u jednoho pacienta za rok léčby)				
Závažná	0,21	0,16	0,31	0,39
Potvrzená ²	42,54	40,18	45,83	45,69
	<i>Poměr: 1,07 [0,89; 1,28]</i>		<i>Poměr: 0,98 [0,80; 1,20]</i>	
Noční potvrzená ²	4,41	5,86	4,14	5,93
	<i>Poměr: 0,75 [0,59; 0,96]</i>		<i>Poměr: 0,66 [0,49; 0,88]</i>	

¹ Režim dávkování jednou denně + inzulin aspart pokrývající prandiální potřebu inzulinu.

² Potvrzená hypoglykemie byla definována jako příhody potvrzené plazmatickou hladinou glukózy <3,1 mmol/l nebo pacientovou potřebou pomoci třetí stranou. Noční potvrzená hypoglykemie byla definována jako příhody mezi půlnocí a 6. hodinou ránní.

Tabulka 3 Výsledky otevřených klinických studií u inzulin naivních pacientů s diabetem mellitem 2. typu (zahájení léčby inzulinem)

	52 týdnů léčby		26 týdnů léčby	
	Tresiba ¹	Inzulin glargin (100 jednotek/ml) ¹	Tresiba ¹	Inzulin glargin (100 jednotek/ml) ¹
n	773	257	228	229
HbA_{1c} (%)				
Konec studie	7,1	7,0	7,0	6,9
Průměrná změna	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
	<i>Rozdíl: 0,09 [-0,04; 0,22]</i>		<i>Rozdíl: 0,04 [-0,11; 0,19]</i>	
FPG (mmol/l)				
Konec studie	5,9	6,4	5,9	6,3
Průměrná změna	-3,76	-3,30	-3,70	-3,38
	<i>Rozdíl: -0,43 [-0,74; -0,13]</i>		<i>Rozdíl: -0,42 [-0,78; -0,06]</i>	
Výskyt hypoglykemie (u jednoho pacienta za rok léčby)				
Závažná	0	0,02	0	0
Potvrzená ²	1,52	1,85	1,22	1,42
	<i>Poměr: 0,82 [0,64; 1,04]</i>		<i>Poměr: 0,86 [0,58; 1,28]</i>	
Noční potvrzená ²	0,25	0,39	0,18	0,28
	<i>Poměr: 0,64 [0,42; 0,98]</i>		<i>Poměr: 0,64 [0,30; 1,37]</i>	

¹ Režim dávkování jednou denně + metformin ± inhibitor DPP-IV.

² Potvrzená hypoglykemie byla definována jako příhody potvrzené plazmatickou hladinou glukózy <3,1 mmol/l nebo pacientovou potřebou pomoci třetí stranou. Noční potvrzená hypoglykemie byla definována jako příhody mezi půlnocí a 6. hodinou ránní.

Tabulka 4 Výsledky otevřených klinických studií u diabetu mellitu 2. typu: vlevo - předchozí léčba bazálním inzulinem, vpravo - inzulin naivní pacienti

	52 týdnů léčby		26 týdnů léčby	
	Tresiba ¹	Inzulin glargin (100 jednotek/ml) ¹	Tresiba ²	Sitagliptin ²
n	744	248	225	222
HbA_{1c} (%)				
Konec studie	7,1	7,1	7,2	7,7
Průměrná změna	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
	<i>Rozdíl: 0,08 [-0,05; 0,21]</i>		<i>Rozdíl: -0,43 [-0,61; -0,24]</i>	
FPG (mmol/l)				
Konec studie	6,8	7,1	6,2	8,5
Průměrná změna	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	<i>Rozdíl: -0,29 [-0,65; 0,06]</i>		<i>Rozdíl: -2,17 [-2,59; -1,74]</i>	
Výskyt hypoglykemie (u jednoho pacienta za rok léčby)				
Závažná hypoglykemie	0,06	0,05	0,01	0
Potvrzená ³	11,09	13,63	3,07	1,26
	<i>Poměr: 0,82 [0,69; 0,99]</i>		<i>Poměr: 3,81 [2,40; 6,05]</i>	
Noční potvrzená ³	1,39	1,84	0,52	0,30
	<i>Poměr: 0,75 [0,58; 0,99]</i>		<i>Poměr: 1,93 [0,90; 4,10]</i>	

¹ Režim dávkování jednou denně + inzulin aspart pokrývající prandiální potřebu inzulinu ± metformin ± pioglitazon

² Režim dávkování jednou denně ± metformin SU/glinidy ± pioglitazon

³ Potvrzená hypoglykemie byla definována jako příhody potvrzené plazmatickou hladinou glukózy <3,1 mmol/l nebo pacientovou potřebou pomoci třetí stranou. Noční potvrzená hypoglykemie byla definována jako příhody mezi půlnocí a 6. hodinou ránní.

Tabulka 5 Výsledky otevřené klinické studie u diabetu mellitu 2. typu – flexibilní čas podávání přípravku Tresiba

	26 týdnů léčby		
	Tresiba ¹	Tresiba Flex ²	Inzulin glargin (100 jednotek/ml) ³
n	228	229	230
HbA_{1c} (%)			
Konec studie	7,3	7,2	7,1
Průměrná změna	-1,07	-1,28	-1,26
	<i>Rozdíl: -0,13 [-0,29; 0,03]⁵</i>		<i>Rozdíl: 0,04 [-0,12; 0,20]</i>
FPG (mmol/l)			
Konec studie	5,8	5,8	6,2
Průměrná změna z výchozí hodnoty	-2,91	-3,15	-2,78
	<i>Rozdíl: 0,05 [-0,45; -0,35]⁵</i>		<i>Rozdíl: -0,42 [-0,82; -0,02]</i>
Výskyt hypoglykemie (u jednoho pacienta za rok léčby)			
Závažná	0,02	0,02	0,02
Potvrzená ⁴	3,63	3,64	3,48
	<i>Poměr: 1,10 [0,79; 1,52]⁶</i>		<i>Poměr: 1,03 [0,75; 1,40]</i>
Noční potvrzená ⁴	0,56	0,63	0,75
	<i>Poměr: 1,18 [0,66; 2,12]⁶</i>		<i>Poměr: 0,77 [0,44; 1,35]</i>

¹ Režim jednou denně (s hlavním večerním jídlem) + jedno nebo dvě z následujících perorálních antidiabetik: SU, metformin nebo inhibitor DPP-4.

² Flexibilní režim jednou denně (intervaly přibližně 8–40 hodin mezi dávkami) + jedno nebo dvě ze dvou následujících perorálních antidiabetik: SU, metformin nebo inhibitor DPP-4.

³ Režim jednou denně + jedno nebo dvě z následujících perorálních antidiabetik: SU, metformin nebo inhibitor DPP-4.

⁴ Potvrzená hypoglykemie byla definována jako příhody potvrzené plazmatickou hladinou glukózy <3,1 mmol/l nebo pacientovou potřebou pomoci třetí stranou. Noční potvrzená hypoglykemie byla definována jako příhody mezi půlnocí a 6. hodinou ránní.

⁵ Rozdíl platí pro Tresiba Flex – Tresiba.

⁶ Poměr platí pro Tresiba Flex/Tresiba.

V klinické studii trvající 104 týdny dosáhlo 57 % pacientů s diabetem mellitem 2. typu léčených přípravkem Tresiba (inzulin degludek) v kombinaci s metforminem cílových hodnot HbA_{1c} <7,0 %. Zbývající pacienti pokračovali ve 26týdenní otevřené klinické studii a byli randomizováni do větve s přidáním liraglutidu nebo do větve s přidáním jedné dávky inzulínu aspart k hlavnímu jídlu. Ve větvi inzulín degludek + liraglutid byla dávka inzulínu snížena o 20 %, aby bylo minimalizováno riziko hypoglykemie. Přidání liraglutidu mělo za následek statisticky významně větší snížení HbA_{1c} (-0,73 % u liraglutidu oproti -0,40% pro komparátor; odhadované průměry) a tělesné hmotnosti (-3,03 oproti 0,72 kg; odhadované průměry). Výskyt hypoglykemických příhod (na pacientorok léčby) byl statisticky významně nižší po přidání liraglutidu ve srovnání s přidáním jedné dávky inzulínu aspart (1,0 oproti 8,15; poměr: 0,13; 95% CI 0,08 až 0,21).

Dále byly provedeny dvě 64týdenní kontrolované, dvojitě zaslepené, randomizované zkřížené studie k cílovým hodnotám (treat-to-target) u pacientů s minimálně jedním rizikovým faktorem hypoglykemie a s diabetem mellitem 1. typu (501 pacientů) či s diabetem mellitem 2. typu (721 pacientů). Pacienti byli randomizováni do větve léčené přípravkem Tresiba nebo inzulínem glargin (100 jednotek/ml) a následně došlo k překřížení. Studie hodnotily výskyt hypoglykemií po léčbě přípravkem Tresiba v porovnání s inzulínem glargin (100 jednotek/ml) (viz tabulka 6).

Tabulka 6 Výsledky dvojitě zaslepených, zkřížených klinických studií u diabetu mellitu 1. a 2. typu

	diabetes mellitus 1. typu		diabetes mellitus 2. typu	
	Tresiba ¹	Insulin glargin (100 jednotek/ml) ¹	Tresiba ²	Insulin glargin (100 jednotek/ml) ²
n	501		721	
HbA_{1c} (%)				
Výchozí hodnota	7,6		7,6	
Konec léčby	6,9	6,9	7,1	7,0
FPG (mmol/l)				
Výchozí hodnota	9,4		7,6	
Konec léčby	7,5	8,4	6,0	6,1
Výskyt závažné hypoglykemie³				
Udržovací období ⁴	0,69	0,92	0,05	0,09
	<i>Poměr: 0,65 [0,48; 0,89]</i>		<i>Poměr: 0,54 [0,21; 1,42]</i>	
Výskyt závažných nebo symptomatických hypoglykemií potvrzených měřením hladiny glukózy v krvi^{3,5}				
Udržovací období ⁴	22,01	24,63	1,86	2,65
	<i>Poměr: 0,89 [0,85; 0,94]</i>		<i>Poměr: 0,70 [0,61; 0,80]</i>	
Výskyt nočních závažných nebo symptomatických hypoglykemií potvrzených měřením hladiny glukózy v krvi^{3,5}				
Udržovací období ⁴	2,77	4,29	0,55	0,94
	<i>Poměr: 0,64 [0,56; 0,73]</i>		<i>Poměr: 0,58 [0,46; 0,74]</i>	

¹ V režimu jednou denně + inzulín aspart k pokrytí potřeby inzulínu k jídlu

² V režimu jednou denně ± PAD (jakákoli kombinace metforminu, inhibitoru dipeptidyl peptidázy-4, inhibitoru alfa-glukosidázy, thiazolidindionů, inhibitoru společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2))

³ Na pacienta a rok léčby

⁴ Příhody od 16. týdne v každém léčebném období

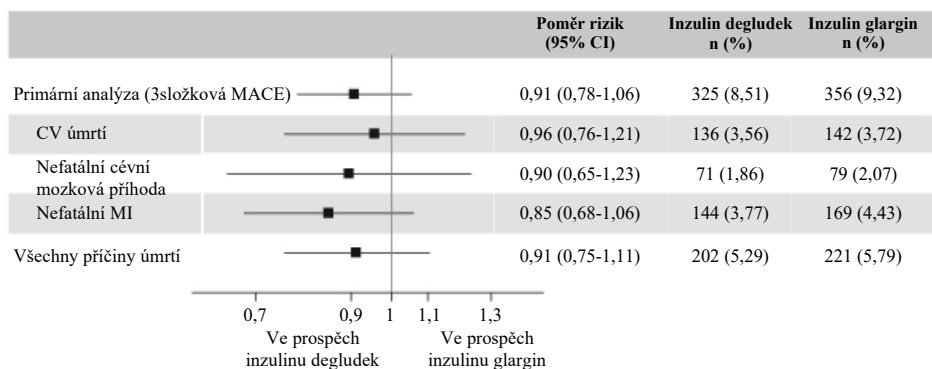
⁵ Symptomatická hypoglykemie potvrzená měřením hladiny glukózy v krvi byla definována jako příhody potvrzené hladinou glukózy v plasmě nižší než 3,1 mmol/l se symptomy odpovídajícími hypoglykemii. Noční potvrzená hypoglykemie byla definována jako příhody mezi půlnocí a šestou hodinou ranní.

Kardiovaskulární zhodnocení

Studie DEVOTE byla randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie řízená událostmi se střední dobou trvání 2 roky, srovnávající kardiovaskulární bezpečnost přípravku Tresiba oproti inzulínu glargin (100 jednotek/ml) u 7 637 pacientů s diabetem mellitem 2. typu s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod.

Předmětem primární analýzy byl čas od randomizace do prvního výskytu závažné nežádoucí kardiovaskulární příčiny (MACE) sestávající z 3 složek definovaných jako úmrtí z kardiovaskulární příčiny, nefatální infarkt myokardu či nefatální cévní mozková příhoda (3složková MACE). Studie byla navržena jako non-inferiorní studie k vyloučení předem definované hranice rizika MACE 1,3 pro poměr rizik (HR) u přípravku Tresiba v porovnání s inzulinem glargin. Kardiovaskulární bezpečnost přípravku Tresiba ve srovnání s inzulinem glargin byla potvrzena (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (obr. 2).

Výsledky analýz jednotlivých podskupin (např. pohlaví, trvání diabetu, skupina dle CV rizika a dle předchozího inzulínového režimu) byly v souladu s primární analýzou.



n: počet subjektů s první příhodou potvrzenou EAC po dobu trvání studie. %: Procento subjektů s první příhodou potvrzenou EAC, vztaženo k počtu randomizovaných subjektů. EAC: Event adjudication committee CV: kardiovaskulární. MI: infarkt myokardu. CI: 95% interval spolehlivosti.

Obrázek 2 čárový graf - analýza 3složkové MACE a individuálních kardiovaskulárních cílových parametrů ve studii DEVOTE

Výchozí hodnota HbA_{1c} byla u obou léčených skupin 8,4 % a po 2 letech byla hodnota HbA_{1c} u přípravku Tresiba i inzulínu glargin 7,5 %.

Přípravek Tresiba byl superiorní ve srovnání s inzulinem glargin, pokud se týče nižšího výskytu závažných hypoglykemických příhod a nižšího podílu subjektů se závažnou hypoglykemií. Výskyt závažných nočních hypoglykemií byl u přípravku Tresiba významně nižší oproti inzulínu glargin (tabulka 7).

Tabulka 7 Výsledky studie DEVOTE

	Tresiba ¹	Inzulin glargin (100 jednotek/ml) ¹
n	3 818	3 819
Výskyt hypoglykemií (na 100 pacientoroků sledování)		
Závažné	3,70	6,25
	Rate ratio: 0,60 [0,48; 0,76]	
Noční závažné ²	0,65	1,40
	Rate ratio: 0,47 [0,31; 0,73]	
Podíly pacientů s hypoglykemií (procenta pacientů)		
Závažné	4,9	6,6
	Odds ratio: 0,73 [0,60; 0,89]	

¹ Jako doplňková léčba ke standardní terapii diabetu a kardiovaskulárního onemocnění.

² Noční závažná hypoglykemie byla definována jako příhody mezi půlnocí a 6. hodinou ranní.

Těhotenství

Přípravek Tresiba byl studován v otevřeném, randomizovaném, aktivně kontrolovaném klinickém hodnocení, v němž byly těhotné ženy s diabetem mellitem 1. typu léčeny v rámci léčebného režimu bazál-bolus přípravkem Tresiba (92 žen) nebo inzulinem detemir (96 žen) jako bazálním inzulínem, oba v kombinaci s inzulínem aspart jako inzulínem v době jídla (EXPECT).

Přípravek Tresiba byl non-inferiorní vůči inzulínu detemir na základě měření HbA_{1c} při poslední plánované návštěvě s měřením HbA_{1c} před porodem po 16. gestačním týdnu. Navíc nebyl mezi léčebnými skupinami pozorován žádný rozdíl v kontrole glykémie během těhotenství (ve změně

HbA_{1c}, FPG a PPG).

Mezi přípravkem Tresiba a inzulinem detemir nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly v cílových parametrech bezpečnosti pro matku: hypoglykémie, předčasný porod a nežádoucí příhody během těhotenství. Preeklampsie byla hlášena u 12 subjektů léčených přípravkem Tresiba (13,2 %) a u 7 subjektů (7,4 %), které byly léčeny inzulinem detemir. Neplánovaný císařský řez byl hlášen u 23 subjektů (25,3 %) léčených přípravkem Tresiba a u 15 subjektů (16,0 %) léčených inzulinem detemir. Většina nežádoucích příhod hlášených v obou skupinách byla nezávažná, mírné závažnosti, pravděpodobně nesouvisela s hodnoceným přípravkem a výsledkem bylo „zotavení/uzdravení“. U subjektů, které byly v tomto klinickém hodnocení randomizovány, nebyla hlášena žádná úmrtí.

Nebylo hlášeno žádné perinatální ani novorozenecké úmrtí. Mezi přípravkem Tresiba a inzulinem detemir nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly v cílových parametrech pro těhotenství (časné úmrtí plodu, přítomnost závažných abnormalit, novorozenecká hypoglykémie, perinatální úmrtnost, novorozenecká úmrtnost, makrosomie plodu, nadměrná velikost vzhledem ke gestačnímu věku a nežádoucí příhody u dětí během 30 dnů po porodu).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tresiba u následujících skupin:

- Novorozenci a děti od narození do 12 měsíců s diabetem mellitem 1. typu a děti od narození do 10 let s diabetem mellitem 2. typu vzhledem k tomu, že onemocnění nebo stav, pro které je stanovený léčivý přípravek určen, se nevyskytují ve specifikované pediatrické podskupině (viz bod 4.2, informace o pediatrickém použití).

Účinnost a bezpečnost přípravku Tresiba byly studovány v randomizované (1 :1), kontrolované klinické studii u dětí a dospívajících s diabetem mellitem 1. typu po dobu 26 týdnů (n = 350), následně rozšířené o dalších 26 týdnů (n = 280). Větev s přípravkem Tresiba zahrnovala 43 dětí ve věku 1–5 let, 70 dětí ve věku 6–11 let a 61 dospívajících ve věku 12–17 let. Přípravek Tresiba podávaný jednou denně vykazoval v 52. týdnu podobné snížení HbA_{1c} a větší snížení FPG oproti výchozím hodnotám ve srovnání s komparátorem inzulinem detemir, podávaným jednou či dvakrát denně. Těchto výsledků bylo dosaženo při 30% snížení denních dávek přípravku Tresiba ve srovnání s inzulinem detemir. Výskyty závažných hypoglykemických příhod (příhody na pacientoroxy expozice) byly u přípravku Tresiba srovnatelné s inzulinem detemir; závažné hypoglykemické příhody dle definice ISPAD: 0,51 oproti 0,33, potvrzené hypoglykemické příhody: 57,71 oproti 54,05, potvrzené noční hypoglykemické příhody: 6,03 oproti 7,60. V obou léčených větvích byl u dětí ve věku 6–11 let početně vyšší výskyt potvrzených hypoglykemických příhod než u ostatních věkových skupin. Ve větvi s přípravkem Tresiba byl pozorován početně vyšší výskyt závažných hypoglykemických příhod ve věkové skupině 6–11 let. Výskyt hyperglykemických příhod s ketoacidózou byl u přípravku Tresiba významně nižší než u inzulínu detemir (0,68 oproti 1,09). Z hlediska nežádoucích účinků a standardních bezpečnostních parametrů nebyly u přípravku Tresiba pozorovány žádné bezpečnostní problémy. Vznik protilátek byl zřídka a neměl klinický význam. Údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti pro dospívající pacienty s diabetem mellitem 2. typu byly extrapolovány z údajů pro dospívající a dospělé pacienty s diabetem mellitem 1. typu a pro dospělé pacienty s diabetem mellitem 2. typu. Výsledky podporují použití přípravku Tresiba u dospívajících pacientů s diabetem mellitem 2. typu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání vzniknou rozpustné a stabilní multihexamery, jež vytvoří depotní úložiště inzulínu v podkožní tkáni. Monomery inzulínu degludek se postupně oddělují z multihexamerů, což vede k pomalému a kontinuálnímu uvolňování inzulínu degludek do krevního oběhu.

Ustáleného stavu sérové koncentrace je dosaženo po 2–3 dnech při denním podávání přípravku Tresiba.

V průběhu 24 hodin při léčbě jedenkrát denně byla expozice inzulínu degludek rovnoměrně rozdělena mezi prvních a druhých 12 hodin. Poměr mezi $AUC_{IDeg, 0-12h, SS}$ a $AUC_{IDeg, \tau, SS}$ byl 0,5.

Distribuce

Afinita inzulínu degludek k sérovému albuminu odpovídá >99 % vazebnosti na plazmatické proteiny v lidské plazmě.

Biotransformace

Odbourávání inzulínu degludek je podobné jako u humánního inzulínu; všechny vzniklé metabolity jsou inaktivní.

Eliminace

Poločas eliminace po subkutánním podání přípravku Tresiba je určen rychlostí absorpce z podkožní tkáň. Poločas přípravku Tresiba je přibližně 25 hodin, nezávisle na dávce.

Linearita

Po subkutánním podání v terapeutickém rozmezí dávky lze sledovat proporcionalitu dávky v celkové expozici. V přímém srovnání splňují přípravky Tresiba 100 jednotek/ml a Tresiba 200 jednotek/ml (na základě $AUC_{IDeg, \tau, SS}$ a $C_{max, IDeg, SS}$) požadavky bioekvivalence.

Pohlaví

Ve farmakokinetických vlastnostech tohoto léčivého přípravku se nevyskytují rozdíly ve vztahu k pohlavím.

Starší osoby, rasa, porucha funkce ledvin a jater

Nebyly zjištěny rozdíly ve farmakokinetice inzulínu degludek mezi staršími a mladšími dospělými pacienty, mezi rasami nebo mezi zdravými subjekty a pacienty s poruchou ledvin nebo jater.

Pediatrická populace

Farmakokinetické vlastnosti inzulínu degludek u dětí (1–11 let) a dospívajících (12–18 let) v ustáleném stavu byly shledány jako srovnatelné s farmakokinetickými vlastnostmi pozorovanými u dospělých s diabetem mellitem 1. typu. Celková expozice po podání jedné dávky byla však u dětí a dospívajících vyšší než u dospělých s diabetem mellitem 1. typu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné bezpečnostní riziko pro člověka.

Poměr mitogenního k metabolickému potenciálu inzulínu degludek je srovnatelný s tímto poměrem pro lidský inzulín.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycerol
Metakresol
Fenol
Dihydrát zinkum-acetátu
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

Látky přidané k přípravku Tresiba mohou způsobit odbourávání inzulínu deglukdek.

Přípravek Tresiba se nesmí přidávat do infuzních roztoků.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

Tresiba 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

Po prvním otevření, nebo pokud přípravek nosíte jako zásobní, lze uchovávat maximálně 8 týdnů. Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tresiba 200 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

Po prvním otevření, nebo pokud přípravek nosíte jako zásobní, lze uchovávat maximálně 8 týdnů. Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tresiba 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce

Po prvním otevření, nebo pokud přípravek nosíte jako zásobní, lze uchovávat maximálně 8 týdnů. Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před chladem. Uchovávejte zásobní vložky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tresiba 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

Před prvním použitím:

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení.

Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tresiba 200 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

Před prvním použitím:

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení.

Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tresiba 100 jednotek/ml injekční roztok zásobní vložce

Před prvním použitím:

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení.

Uchovávejte zásobní vložky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tresiba 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

3 ml roztoku v zásobní vložce (sklo třídy I), s pístem (halobutyl) a laminátovým pryžovým uzávěrem (halobutyl/polyisopren), zásobní vložka je vložena v předplněném peru pro vícenásobné dávkování na jedno použití zhotoveném z polypropylenu.

Velikosti balení jsou 1 (s jehlami nebo bez jehel) a 5 (bez jehel) předplněných per a vícečetné balení obsahující 10 (2 x 5) předplněných per (bez jehel).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Tresiba 200 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

3 ml roztoku v zásobní vložce (sklo třídy I), s pístem (halobutyl) a laminátovým pryžovým uzávěrem (halobutyl/polyisopren), zásobní vložka je vložena v předplněném peru pro vícenásobné dávkování na jedno použití zhotoveném z polypropylenu.

Velikosti balení jsou 1 (s jehlami nebo bez jehel), 2 (bez jehel), 3 (bez jehel), 5 (bez jehel) a vícečetné balení obsahující 6 (2 x 3) (bez jehel) předplněných per.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Tresiba 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce

3 ml roztoku v zásobní vložce (sklo třídy I) s pístem (halobutyl) a laminátovým pryžovým uzávěrem (halobutyl/polyisopren) v krabičce.

Velikosti balení jsou 5 a 10 zásobních vložek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek je určen k použití jednou osobou. Nesmí se znovu naplňovat.

Přípravek Tresiba nesmí být použit v případě, že roztok není čirý a bezbarvý.

Přípravek Tresiba, který byl zmražen, nesmí být použit.

Před každým použitím musí být vždy nasazena nová jehla. Jehly se nesmějí opakovaně používat. Pacient má po každé aplikaci jehlu zlikvidovat.

V případě, že je jehla ucpaná, musejí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynu pro použití, který je součástí příbalové informace.

Veškerý odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Podrobné pokyny k použití naleznete v příbalové informaci.

Přípravek Tresiba v předplněném peru je dostupný ve dvou silách. Označení „Tresiba 100 jednotek/ml“ nebo „Tresiba 200 jednotek/ml“ je jasně uvedeno na štítku pera i obalu.

Tresiba 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

Obal i štítek přípravku Tresiba 100 jednotek/ml jsou světle zelené.

Předplněné pero (FlexTouch) je určeno k použití s injekčními jehlami NovoFine/NovoTwist o délce až 8 mm. Umožňuje nastavit dávky o 1–80 jednotkách v přírůstcích po 1 jednotce. Je třeba postupovat podle detailního návodu přiloženého k předplněnému peru.

Tresiba 200 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

Obal i štítek přípravku Tresiba 200 jednotek/ml jsou tmavě zelené s pruhováním a silou přípravku zdůrazněnou v červeném poli. Předplněné pero (FlexTouch) je určeno k použití s injekčními jehlami NovoFine/NovoTwist o délce až 8 mm. Umožňuje nastavit dávky o 2–160 jednotkách v přírůstcích po 2 jednotkách. Je třeba postupovat podle detailního návodu přiloženého k předplněnému peru.

Tresiba 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce

Zásobní vložka (Penfill) je určena k použití spolu s aplikátory Novo Nordisk (prostředky k opakovanému použití; nejsou součástí balení) a injekčními jehlami NovoFine/NovoTwist o délce až 8 mm. Je třeba postupovat podle detailního návodu přiloženého k aplikátoru.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRACNÍ ČÍSLA

Tresiba 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

EU/1/12/807/001

EU/1/12/807/002

EU/1/12/807/003

EU/1/12/807/004

EU/1/12/807/005

Tresiba 200 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

EU/1/12/807/009

EU/1/12/807/006

EU/1/12/807/010

EU/1/12/807/012

EU/1/12/807/013

EU/1/12/807/015

EU/1/12/807/016

Tresiba 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce

EU/1/12/807/007

EU/1/12/807/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. ledna 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 21. září 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.