

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras vid typ 2-diabetes endast för patienter där annan insulinbehandling inte räcker till för att nå behandlingsmålet på grund av upprepade hypoglykemier.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Tresiba 100 enheter/ml FlexTouch injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Tresiba 200 enheter/ml FlexTouch injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Tresiba 100 enheter/ml FlexPen injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Tresiba 100 enheter/ml Penfill injektionsvätska, lösning i cylinderampull

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tresiba 100 enheter/ml FlexTouch injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 300 enheter insulin degludek i 3 ml injektionsvätska.

1 ml lösning innehåller 100 enheter insulin degludek* (motsvarar 3,66 mg insulin degludek).

Tresiba 200 enheter/ml FlexTouch injektionsvätska, lösning i
förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 600 enheter insulin
degludek i 3 ml injektionsvätska.

1 ml lösning innehåller 200 enheter insulin degludek* (motsvarar
7,32 mg insulin degludek).

Tresiba 100 enheter/ml FlexPen injektionsvätska, lösning i förfylld
injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 300 enheter insulin
degludek i 3 ml injektionsvätska.

1ml lösning innehåller 100enheter insulin degludek* (motsvarar
3,66mg insulin degludek).

Tresiba 100 enheter/ml Penfill injektionsvätska, lösning i
cylinderampull

Varje cylinderampull innehåller 300 enheter insulin degludek i 3 ml
injektionsvätska.

1 ml lösning innehåller 100 enheter insulin degludek* (motsvarar
3,66 mg insulin degludek).

*Framställt med rekombinant-DNA teknik i *Saccharomyces
cerevisiae*.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tresiba 100 enheter/ml FlexTouch injektionsvätska, lösning i
förfylld injektionspenna

Injektionsvätska, lösning.

Tresiba 200 enheter/ml FlexTouch injektionsvätska, lösning i
förfylld injektionspenna
Injektionsvätska, lösning.

Tresiba 100 enheter/ml FlexPen injektionsvätska, lösning i förfylld
injektionspenna
Injektionsvätska, lösning.

Tresiba 100 enheter/ml Penfill injektionsvätska, lösning i
cylinderampull
Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös, neutral lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av diabetes mellitus hos vuxna, ungdomar och barn från 1 års ålder.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Detta läkemedel är ett basinsulin för subkutan administrering en gång dagligen vid valfri tidpunkt, men lämpligen vid samma tidpunkt varje dag.

Insulinanalogers styrka, inklusive insulin degludek, uttrycks i enheter. En (1) enhet insulin degludek motsvarar 1 internationell enhet humant insulin, 1 enhet insulin glargin (100 enheter/ml), eller 1 enhet insulin detemir.

Hos patienter med diabetes mellitus typ 2 kan detta läkemedel administreras ensamt eller i vilken kombination som helst med perorala antidiabetika, GLP-1 receptoragonister samt bolusinsulin (se avsnitt 5.1).

Vid diabetes mellitus typ 1 måste Tresiba kombineras med ett kort-/snabbverkande insulin för att täcka behovet av insulin vid måltiderna.

Tresiba ska doseras enligt den enskilda patientens behov. Det rekommenderas att optimera den glykemiska kontrollen med hjälp av dosjusteringar utifrån fastande plasmaglukosvärden.

Justering av dosen kan bli nödvändig vid ökad fysisk ansträngning, förändrad diet eller i samband med annan sjukdom.

Tresiba 100 enheter/ml och Tresiba 200 enheter/ml FlexTouch injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Tresiba finns i två styrkor. I båda fallen ställs aktuell dos in i enheter. Dosstegen skiljer sig dock mellan de olika styrkorna av läkemedlet.

- Tresiba 100 enheter/ml kan administreras i doser på 1-80 enheter per injektion i steg om 1 enhet.
- Tresiba 200 enheter/ml kan administreras i doser på 2-160 enheter per injektion i steg om 2 enheter. Dosen erhålls i halva volymen jämfört med basinsulinpreparat med styrkan 100 enheter/ml.

Dosräknaren visar antal enheter oavsett styrka. Omräkning av dos en ska **inte** göras när en patient övergår till en ny styrka.

Tresiba 100 enheter/ml FlexPen injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

- Tresiba 100 enheter/ml kan administreras i doser på 1-60 enheter per injektion i steg om 1 enhet.

Flexibilitet i doseringstidpunkt

När administrering vid samma tidpunkt varje dag inte är möjlig, ger Tresiba möjlighet till flexibilitet i tidpunkt för administrering av insulinet (se avsnitt 5.1). Det ska alltid vara minst 8 timmar mellan injektionerna. Det saknas klinisk erfarenhet av flexibilitet i doseringstidpunkt för Tresiba hos barn och ungdomar.

Vid bortglömd dos rekommenderas patienten att ta den när de upptäcker detta och därefter återuppta sitt vanliga doseringsschema en gång dagligen.

Behandlingsstart

Patienter med diabetes mellitus typ 2

Den rekommenderade dagliga startdosen är 10 enheter följt av individuella dosjusteringar.

Patienter med diabetes mellitus typ 1

Tresiba ska användas en gång dagligen tillsammans med måltidsinsulin och kräver efterföljande individuella dosjusteringar.

Övergång från andra insulinpreparat

Noggrann kontroll av glukosvärden under övergången och de följande veckorna rekommenderas. Det kan krävas justering av doser och tidpunkter för kort-/snabbverkande insulinpreparat eller annan samtidig diabetesbehandling.

Patienter med diabetes mellitus typ 2

För patienter med typ 2-diabetes som behandlas med basinsulin en gång dagligen, mixinsulin, insuliner som patienten själv blandat, eller vid basal-bolus behandling, kan övergången från basinsulin till Tresiba göras enhet för enhet utifrån tidigare dos basinsulin följt av individuell dosjustering.

En dosminskning på 20% utifrån tidigare basinsulindos, följt av individuell dosjustering ska övervägas vid

- övergång till Tresiba från basinsulin doserat två gånger dagligen
- övergång till Tresiba från insulin glargin (300 enheter/ml).

Patienter med diabetes mellitus typ 1

För patienter med typ 1-diabetes bör en dosminskning på 20% utifrån den tidigare basinsulindosen eller basinsulinkomponenten i en kontinuerlig subkutan insulininfusion övervägas med efterföljande individuella dosjusteringar baserat på glykemisk respons.

Användning av Tresiba i kombination med GLP-1 receptoragonister till patienter med typ 2-diabetes mellitus

Vid tillägg av Tresiba till GLP-1 receptoragonister rekommenderas en startdos på 10 enheter/dag, som därefter justeras individuellt.

Vid tillägg av GLP-1 receptoragonist till Tresiba rekommenderas en dosreduktion av Tresiba på 20% för att minimera risken för hypoglykemi. Därefter ska dosen justeras individuellt.

Speciella populationer

Äldre (≥ 65 år)

Tresiba kan användas av äldre. Glukosmätningen ska intensifieras och insulindosen justeras individuellt (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Tresiba kan användas av patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Glukosmätningen ska intensifieras och insulindosen justeras individuellt (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen klinisk erfarenhet vid användning av detta läkemedel hos barn under 1 års ålder. Detta läkemedel kan användas till ungdomar och barn från 1 års ålder (se avsnitt 5.1). Vid övergång från basinsulin till Tresiba är det nödvändigt att överväga en individuellt baserad dosminskning av bas- och bolusinsulin, för att minimera risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Endast avsett för subkutan användning.

Tresiba får inte administreras intravenöst eftersom det kan leda till allvarlig hypoglykemi.

Detta läkemedel får inte administreras intramuskulärt eftersom det kan förändra absorptionen.

Detta läkemedel får inte användas i infusionspumpar för insulin.

Tresiba får inte dras upp från den förfyllda pennans cylinderampull till en spruta (se avsnitt 4.4).

Tresiba administreras subkutant genom injektion i låret, överarmen eller bukväggen. Injektionsställena ska alltid växlas inom samma område, för att minska risken för lipodystrofi och kutan amyloidos (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Patienter ska instrueras att alltid använda en ny nål.

Återanvändning av injektionsnålar till insulinpennor ökar risken för tilltäppta nålar, vilket kan leda till under- eller överdosering. I händelse av tilltäppta nålar, måste patienter följa instruktionerna i bruksanvisningen som medföljer bipacksedeln (se avsnitt 6.6).

Tresiba 100 enheter/ml och Tresiba 200 enheter/ml FlexTouch injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Tresiba tillhandahålls i en förfylld injektionspenna som är utformad för att användas med NovoFine eller NovoTwist injektionsnålar.

- Den förfyllda injektionspennan med 100 enheter/ml kan ställas in på 1-80 enheter i steg om 1 enhet.
- Den förfyllda injektionspennan med 200 enheter/ml kan ställas in på 2-160 enheter i steg om 2 enheter.

Tresiba 100 enheter/ml Penfill injektionsvätska, lösning i cylinderampull

Tresiba tillhandahålls i en cylinderampull som är utformad för att användas med injektionshjälpmedel för insulin från Novo Nordisk och med NovoFine eller NovoTwist injektionsnålar.

Tresiba 100 enheter/ml FlexPen injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Tresiba tillhandahålls i en förfylld injektionspenna som är utformad för att användas med NovoFine eller NovoTwist injektionsnålar. Tresiba FlexPen kan ställas in på 1-60 enheter i steg om 1 enhet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Hypoglykemi

En överhoppad måltid eller en oplanerad större fysisk ansträngning kan leda till hypoglykemi.

Hypoglykemi kan uppträda om insulindosen är för hög i förhållande till insulinbehovet (se avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9).

Hos barn är det viktigt att reglera insulindoser (framförallt vid basal-bolus regim) med hänsyn till intag av föda och fysisk aktivitet för att minimera risken för hypoglykemi.

Patienter med väsentligt förbättrad blodglukoskontroll, t ex genom intensifierad insulinbehandling, kan uppleva att deras vanliga varningssymtom vid hypoglykemi förändras och måste få råd med hänsyn till detta. De vanliga varningssymtomen kan utebli hos patienter som haft diabetes under lång tid.

Samtidig sjukdom, särskilt infektioner och feber, ökar vanligtvis patientens behov av insulin. Samtidig njur- eller leversjukdom eller sjukdom med påverkan på binjurar, hypofys eller sköldkörtel kan kräva förändring av insulindosen.

Liksom med andra basinsulinpreparat kan den förlängda effekten av Tresiba försena återhämtningen från hypoglykemi.

Hyperglykemi

Administrering av snabbverkande insulin rekommenderas vid allvarlig hyperglykemi.

Otillräcklig dosering och/eller avbruten behandling hos patienter som har behov av insulin kan leda till hyperglykemi och potentiellt till diabetisk ketoacidosis. Dessutom kan annan samtidig sjukdom, särskilt infektioner, leda till hyperglykemi och därmed öka behovet av insulin.

De första symtomen på hyperglykemi kommer vanligtvis gradvis under några timmar eller dagar. De omfattar törst, ökad miktionsfrekvens, illamående, kräkningar, dåsighet, rodnad och torr hud, muntorrhet och nedsatt aptit samt acetonluktande andedräkt. Vid diabetes mellitus typ 1 leder obehandlad hyperglykemi så småningom till diabetisk ketoacidosis, som är potentiellt letal.

Övergång från andra insulinpreparat

En övergång till annan typ, annat märke eller annan tillverkare av insulin måste ske under medicinsk övervakning och kan leda till att dosen måste justeras.

Hud och subkutan vävnad

Patienterna måste instrueras att kontinuerligt växla injektionsställe för att minska risken för lipodystrofi och kutan amyloidos. Det finns en potentiell risk för fördröjd insulinabsorption och försämrad glykemisk kontroll efter insulininjektioner på ställen där dessa

reaktioner förekommer. En plötslig ändring av injektionsställe till ett intakt område har visat sig resultera i hypoglykemi.

Övervakning av blodsockervärdena rekommenderas efter ändring av injektionsställe från ett påverkat område till ett intakt område. Justering av dosen diabetesläkemedel kan också behövas.

Kombination av pioglitazon och insulinpreparat

Fall av hjärtsvikt har rapporterats när pioglitazon använts i kombination med insulin, särskilt hos patienter med riskfaktorer för att utveckla hjärtsvikt. Detta ska beaktas om man överväger kombinationsbehandling med pioglitazon och Tresiba. Om kombinationen används ska patienten observeras med avseende på tecken och symtom på hjärtsvikt, viktuppgång och ödem. Behandlingen med pioglitazon ska avbrytas om försämring av hjärtsymtomen inträffar.

Ögonbesvär

En intensifierad insulinbehandling med en plötslig förbättring av den glykemiska kontrollen kan vara förenad med en tillfällig försämring av diabetisk retinopati, medan förbättrad glykemisk kontroll under lång tid minskar risken för vidareutveckling av diabetisk retinopati.

Undvika felmedicinering

Patienterna måste instrueras att alltid kontrollera etiketten på insulinet före varje injektion, för att undvika förväxling mellan de båda styrkorna av Tresiba eller med andra insulinpreparat.

Patienterna måste instrueras att visuellt kontrollera angivna enheter på injektionspennans dosräknare. Det är därför ett krav att patienten kan läsa dosräknaren på pennan för att kunna injicera sig

själv. Patienter som är blinda eller har nedsatt syn ska instrueras att alltid ta hjälp av en annan person med bra syn som har fått undervisning i hur man använder insulinpennan.

För att undvika feldosering och potentiell överdosering, ska patienter och hälso- och sjukvårdspersonal aldrig använda en spruta för att dra upp läkemedlet från cylinderampullen i den förfyllda pennan.

I händelse av tilltäppta nålar, måste patienter följa instruktionerna som beskrivs i bruksanvisningen som medföljer bipacksedeln (se avsnitt 6.6).

Insulinantikroppar

Administrering av insulin kan ge utveckling av antikroppar mot insulin. I sällsynta fall kan förekomst av dessa antikroppar kräva justering av insulindosen för att korrigera en tendens till hyper- eller hypoglykemi.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. det är näst intill "natriumfritt".

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ett antal läkemedel kan påverka glukosmetabolismen.

Följande substanser kan minska insulinbehovet

Perorala antidiabetika, GLP 1-receptoragonister, MAO-hämmare, beta-receptorblockerande medel, ACE-hämmare, salicylater, anabola steroider och sulfonamider.

Följande substanser kan öka insulinbehovet

Perorala antikonceptionsmedel, tiazider, glukokortikoider, tyreoidhormoner, sympatomimetika, tillväxthormon och danazol.

Beta-receptorblockerande medel kan maskera symtomen på hypoglykemi.

Oktreotid/lanreotid kan antingen öka eller minska insulinbehovet.

Alkohol kan intensifiera eller reducera den hypoglykemiska effekten av insulin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av Tresiba hos gravida kvinnor med diabetes har undersökts i en interventionell prövning (se avsnitt 5.1). En måttlig mängd data från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion på gravida kvinnor (mer än 400 graviditetsutfall) indikerar inte på missbildningar eller feto/neonatal toxicitet. Reproduktionsstudier på djur har inte visat på någon skillnad mellan insulin degludek och humant insulin med avseende på embryotoxicitet eller teratogenicitet.

Behandling med Tresiba kan övervägas under graviditet om det är kliniskt motiverat.

Generellt rekommenderas en intensifierad glukoskontroll och övervakning av gravida kvinnor med diabetes under hela graviditeten och när graviditet planeras. Insulinbehovet minskar i regel under den första trimestern och ökar därefter under den andra och tredje trimestern. Efter förlossningen återgår insulinbehovet vanligtvis snabbt till nivån före graviditeten. Noggrann övervakning av glukoskontroll rekommenderas och insulindosen ska justeras individuellt.

Amning

Det finns ingen klinisk erfarenhet av Tresiba under amning. Hos råttor utsöndrades insulin degludek i mjölken. Koncentrationen i mjölken var lägre än i plasma.

Det är okänt om insulin degludek utsöndras i bröstmjolk. Inga metabola effekter förväntas hos ammade nyfödda/spädbarn.

Fertilitet

Reproduktionsstudier på djur med insulin degludek har inte visat några skadliga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Detta läkemedel har ingen eller försumbar påverkan på körförmågan och förmågan att använda maskiner. Dock kan patientens koncentrations- och reaktionsförmåga kan försämrats till följd av hypoglykemi. Detta kan innebära en risk i situationer där denna förmåga är särskilt viktig (t ex när man kör bil eller använder maskiner).

Patienter måste rådas att försöka undvika hypoglykemi vid bilkörning. Detta gäller särskilt patienter som ofta drabbas av hypoglykemi eller har svårt att känna igen de tidiga varningssignalerna på hypoglykemi. I dessa fall bör man överväga lämpligheten av bilkörning.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen som rapporterats under behandlingen är hypoglykemi (se avsnittet "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan).

Biverkningslista i tabellform

Biverkningar uppställda nedan är baserade på data från kliniska prövningar och klassificerade efter organsystem enligt MedDRA. Frekvenskategorier definieras enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighet Urticaria
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hypoglykemi
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Lipodystrofi
	Ingen känd frekvens	Kutan amyloidos†
	Vanliga	

Allmänna symptom och/eller symptom via administreringsstället		Reaktioner vid injektionsstället
	Mindre vanliga	Perifert ödem

† Biverkningar rapporterade efter marknadsföring

Beskrivning av utvalda biverkningar

Immunsystemet

Allergiska reaktioner kan uppstå vid användning av insulinpreparat. Omedelbara allergiska reaktioner mot själva insulinet eller mot hjälpämnen kan vara potentiellt livshotande.

Med Tresiba har i sällsynta fall överkänslighet (i form av svullnad av tunga och läppar, diarré, illamående, trötthet och klåda) samt urticaria rapporterats.

Hypoglykemi

Hypoglykemi kan uppstå om insulindosen är för hög i förhållande till insulinbehovet. Allvarlig hypoglykemi kan leda till medvetslöshet och/eller konvulsioner och kan orsaka tillfällig eller permanent nedsättning av hjärnfunktionen eller till och med dödsfall. Symtomen på hypoglykemi uppstår vanligtvis plötsligt. De kan omfatta kallsvettningar, sval blek hy, matthet, nervositet eller tremor, oro, ovanlig trötthet eller svaghet, förvirring, koncentrationssvårigheter, dåsighet, uttalad hunger, synförändringar, huvudvärk, illamående och hjärklappning.

Hud och subkutan vävnad

Lipodystrofi (inklusive lipohypertrofi, lipoatrofi) och kutan amyloidos kan förekomma vid injektionsstället och fördröja den lokala insulinabsorptionen. Kontinuerlig växling av injektionsställe

inom det angivna injektionsområdet kan bidra till att minska eller förhindra dessa reaktioner (se avsnitt 4.4).

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället (inkl. hematom, smärta, blödning, erytem, knutor, svullnad, missfärgning, klåda, värmekänsla samt knöl vid injektionsstället) förekom hos patienter som behandlades med Tresiba. Dessa reaktioner är vanligtvis lindriga och övergående och försvinner normalt vid fortsatt behandling.

Pediatrik population

Tresiba har administrerats till barn och ungdomar upp till 18 år i syfte att undersöka de farmakokinetiska egenskaperna (se avsnitt 5.2). Säkerhet och effekt har visats i en långtidsstudie på barn i åldern 1 till under 18 år. Frekvensen, typen och allvarlighetsgraden av biverkningar i den pediatrika populationen tyder inte på skillnader vid jämförelse med erfarenheten i den allmänna populationen av patienter med diabetes (se avsnitt 5.1).

Övriga speciella populationer

Resultat av kliniska prövningar tyder inte på att biverkningar hos äldre och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion skiljer sig med avseende på frekvens, typ och svårighetsgrad vid jämförelse med den bredare erfarenhet som finns från den allmänna populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

För insulin finns ingen specifik överdosering. Hypoglykemi kan dock utvecklas gradvis om patienten får högre doser av insulin än vad som behövs:

- Lindrig hypoglykemi kan behandlas genom peroral administrering av glukos eller med produkter innehållande socker. Det rekommenderas därför att patienter med diabetes alltid bär med sig sockerhaltiga produkter.
- Allvarlig hypoglykemi, där patienten inte klarar att behandla sig själv, kan behandlas med glukagon eller med glukos som ges intravenöst av läkare eller sjuksköterska. Glukos måste ges intravenöst om patienten inte svarar på glukagon inom 10–15 minuter. När patienten återfår medvetandet rekommenderas att kolhydrater ges peroralt för att förhindra återfall.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel. Insuliner och analoger för injektion, långverkande. ATC-kod: A10AE06.

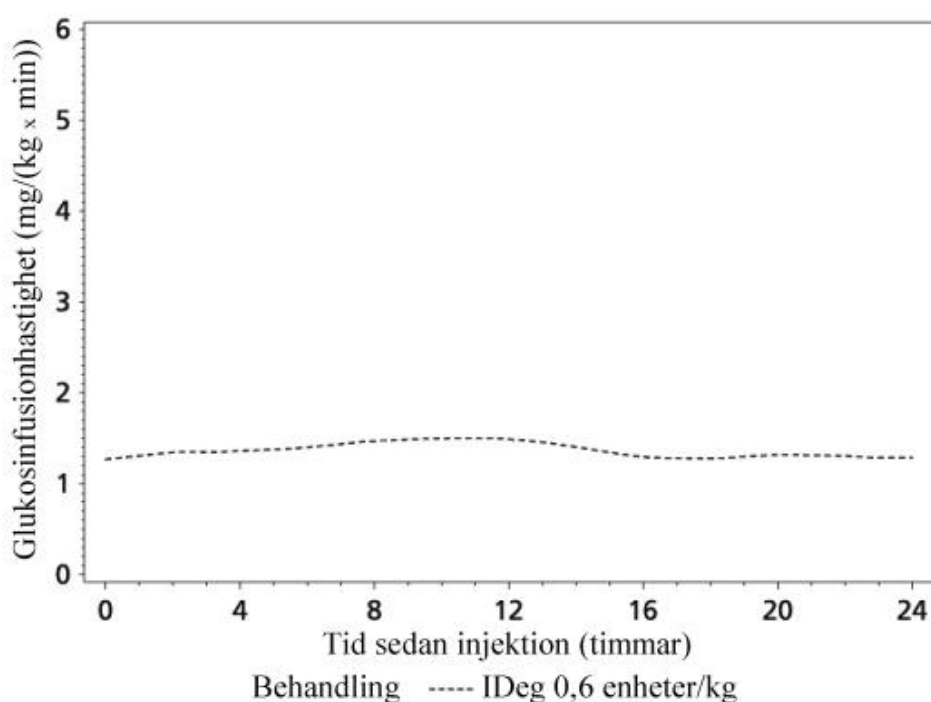
Verkningsmekanism

Insulin degludek binds specifikt till receptorn för humant insulin och ger samma farmakologiska effekt som humant insulin.

Den blodglukossänkande effekten hos insulin beror på att glukosupptaget underlättas då insulin binds till receptorer på muskel- och fettceller, samt på att glukosutsöndring från levern samtidigt hämmas.

Farmakodynamiska effekter

Tresiba är ett basinsulin som bildar lösliga multihexamerer vid subkutan injektion. Därmed skapas en depå varifrån insulin degludek långsamt och kontinuerligt absorberas i blodet, vilket ger den jämna och stabila glukossänkande effekten hos Tresiba (se figur 1). Under en period av 24 timmar med behandling en gång dagligen hade Tresiba, till skillnad från insulin glargin, en glukossänkande effekt som var jämnt fördelad mellan de första 12 timmarna och de efterföljande 12 timmarna ($AUC_{GIR,0-12h,SS}/AUC_{GIR,total,SS} = 0,5$).



Figur 1 Profil för glukosinfusionshastighet, utjämnad, steady state - Genomsnittlig profil 0-24 timmar - IDeg 100 enheter/ml 0,6 enheter/kg - Prövning 1987

Verkningstiden för Tresiba är över 42 timmar inom det terapeutiska dosintervallet.

Steady state uppnås efter 2-3 dagars dosadministrering.

Dag till dag variationen, uttryckt i variationskoefficienten, i den glukossänkande effekten under ett doseringsintervall på 0-24 timmar vid steady state ($AUC_{GIR,\tau,SS}$) är 20% för insulin degludek, vilket är signifikant lägre än för insulin glargin (100 enheter/ml).

Den totala glukossänkande effekten av Tresiba ökar linjärt med ökad dos.

Den totala glukossänkande effekten av Tresiba 100 enheter/ml och 200 enheter/ml är jämförbar efter administrering av samma doser av de två preparaten.

Det finns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakodynamiken hos detta läkemedel mellan äldre och yngre vuxna patienter.

Klinisk effekt och säkerhet

11 multinationella kliniska prövningar med 26 eller 52 veckors varaktighet genomfördes som kontrollerade, öppna, randomiserade, parallella treat-to-target-prövningar där 4 275 patienter exponerades för Tresiba (1 102 med diabetes mellitus typ 1 och 3 173 med diabetes mellitus typ 2).

I de öppna prövningarna utvärderades effekten av Tresiba hos patienter med typ 1 diabetes mellitus (Tabell 2), hos insulinnaiva patienter (initiering av insulin vid typ 2 diabetes mellitus, Tabell 3) och hos patienter som använt insulin tidigare (intensifiering av insulin vid typ 2 diabetes mellitus, Tabell 4) med fasta eller flexibla doseringstider (Tabell 5). I samtliga prövningar bekräftades att minskningen i HbA_{1c}, från baseline tills att prövningen avslutades, var "non-inferior" (inte underlägsen) i förhållande till jämförelsepreparaten (insulin detemir och insulin glargin (100 enheter/ml)). Medan förbättringar i HbA_{1c} var "non-inferior" jämfört med andra insulinpreparat, var Tresiba i jämförelse med sitagliptin däremot statistiskt signifikant överlägset när det gällde reducering av HbA_{1c} (Tabell 4).

I en prospektiv planerad metaanalys av sju bekräftande öppna, treat-to-target prövningar, omfattande patienter med diabetes mellitus typ 1 och 2, var Tresiba överlägset i form av ett lägre antal behandlingsutlösta bekräftade hypoglykemiska episoder (beror huvudsakligen på fördelar vid diabetes mellitus typ 2, se Tabell 1) och nattliga bekräftade hypoglykemiska episoder jämfört med insulin glargin (100 enheter/ml) (administrerat enligt godkänd produktinformation). Den lägre risken för hypoglykemi uppnåddes vid en lägre genomsnittlig nivå av fastande plasmaglukos (FPG) med Tresiba än med insulin glargin.

Tabell 1 Resultat av metaanalys av hypoglykemi

	Bekräftad hypoglykemi ^a	
	Totalt	Nattlig

Beräknad relativ risk (Insulin degludek/Insulin glargin)		
Diabetes mellitus typ 1 + typ 2 (poolade)	0,91*	0,74*
Underhållsperiod ^b	0,84*	0,68*
Geriatriska patienter ≥65 år	0,82	0,65*
Diabetes mellitus typ 1	1,10	0,83
Underhållsperiod ^b	1,02	0,75*
Diabetes mellitus typ 2	0,83*	0,68*
Underhållsperiod ^b	0,75*	0,62*
Enbart basalbehandling hos patienter som inte tidigare använt insulin	0,83*	0,64*

*Statistiskt signifikant ^a Bekräftad hypoglykemi definierades som episoder med plasmaglukosvärde <3,1 mmol/l eller där patienten behövde hjälp av en annan person. Nattlig bekräftad hypoglykemi definierades som episoder som inträffade mellan midnatt och 06.00. ^bEpisoder från vecka 16

Det finns ingen kliniskt relevant utveckling av antikroppar mot insulin efter långvarig behandling med Tresiba.

Tabell 2 Resultat från öppna kliniska prövningar vid diabetes mellitus typ 1

	52 veckors behandling		26 veckors behandling	
	Tresiba ¹	Insulin glargin (100 enheter/ml) ¹	Tresiba ¹	Insulin detemir ¹
Antal patienter	472	157	302	153
HbA _{1c} (% , DCCT standard)				
Prövningens slut	7,3	7,3	7,3	7,3
Förändring, medelvärde	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	Differens: -0,01 [-0,14; 0,11]		Differens: -0,09[-0,23;0,05]	
FPG (mmol/l)				
Prövningens slut	7,8	8,3	7,3	8,9
Förändring, medelvärde	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	Differens: -0,33 [-1,03; 0,36]		Differens: -1,66 [-2,37; -0,95]	
Hypoglykemifrekvens (per patientår av exponering)				
Allvarlig	0,21	0,16	0,31	0,39
Bekräftad ²	42,54	40,18	45,83	45,69
	Kvot: 1,07 [0,89;1,28]		Kvot: 0,98 [0,80;1,20]	
Nattlig bekräftad ²	4,41	5,86	4,14	5,93

	<i>Kvot: 0,75 [0,59;0,96]</i>	<i>Kvot: 0,66 [0,49;0,88]</i>
--	-------------------------------	-------------------------------

¹ Vid dosering en gång dagligen + insulin aspart för att täcka insulinbehovet vid måltider.

² Bekräftad hypoglykemi definierades som episoder med plasmaglukosvärde <3,1 mmol/l eller där patienten behövde hjälp av en annan person. Nattlig bekräftad hypoglykemi definierades som episoder som inträffade mellan midnatt och 06.00.

Tabell 3 Resultat från öppna kliniska prövningar på insulinnaiva patienter med diabetes mellitus typ 2 (initiering av insulin)

	52 veckors behandling		26 veckors behandling	
	Tresiba ¹	Insulin glargin (100 enheter/ml) ¹	Tresiba ¹	Insulin glargin (100 enheter/ml) ¹
Antal patienter	773	257	228	229
HbA _{1c} (% , DCCT standard)				
Prövningens slut	7,1	7,0	7,0	6,9
Förändring, medelvärde	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
	Differens: 0,09 [-0,04; 0,22]		Differens: 0,04 [-0,11; 0,19]	
FPG (mmol/l)				
Prövningens slut	5,9	6,4	5,9	6,3
Förändring, medelvärde	-3,76	-3,30	-3,70	-3,38

	<i>Differens: -0,43 [-0,74; -0,13]</i>		<i>Differens: -0,42 [-0,78; -0,06]</i>	
Hypoglykemifrekvens (per patientår av exponering)				
Allvarlig	0	0,02	0	0
Bekräftad ²	1,52	1,85	1,22	1,42
	<i>Kvot: 0,82 [0,64;1,04]</i>		<i>Kvot: 0,86 [0,58;1,28]</i>	
Nattlig bekräftad ²	0,25	0,39	0,18	0,28
	<i>Kvot: 0,64 [0,42;0,98]</i>		<i>Kvot: 0,64 [0,30;1,37]</i>	

¹ Dosering en gång dagligen + metformin ± DPP-IV-hämmare.

² Bekräftad hypoglykemi definierades som episoder med plasmaglukosvärde <3,1 mmol/l eller där patienten behövde hjälp av en annan person. Nattlig bekräftad hypoglykemi definierades som episoder som inträffade mellan midnatt och 06.00.

Tabell 4 Resultat från öppna kliniska prövningar vid diabetes mellitus typ 2: vänster – användare av basinsulin; höger – insulinnaiva

	52 veckors behandling		26 veckors behandling	
	Tresiba ¹	Insulin glargin (100 enheter/ml) ¹	Tresiba ²	Sitagliptin ²
Antal patienter	744	248	225	222
HbA_{1c} (%; DCCT standard)				
Prövningens slut	7,1	7,1	7,2	7,7
	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22

Förändring, medelvärde				
	<i>Differens: 0,08 [-0,05; 0,21]</i>		<i>Differens: -0,43 [-0,61; -0,24]</i>	
FPG (mmol/l)				
Prövningens slut	6,8	7,1	6,2	8,5
Förändring, medelvärde	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	<i>Differens: -0,29 [-0,65; 0,06]</i>		<i>Differens: -2,17 [-2,59; -1,74]</i>	
Hypoglykemifrekvens (per patientår av exponering)				
Allvarlig hyp oglykemi	0,06	0,05	0,01	0
Bekräftad ³	11,09	13,63	3,07	1,26
	<i>Kvot: 0,82 [0,69;0,99]</i>		<i>Kvot: 3,81 [2,40;6,05]</i>	
Nattlig bekräftad ³	1,39	1,84	0,52	0,30
	<i>Kvot: 0,75 [0,58;0,99]</i>		<i>Kvot: 1,93 [0,90;4,10]</i>	

¹ Dosering en gång dagligen + insulin aspart för att täcka insulinbehovet vid måltider ± metformin ± pioglitazon

² Dosering en gång dagligen ± metformin SU/glinid ± pioglitazon

³ Bekräftad hypoglykemi definierades som episoder med plasmaglukosvärde <3,1 mmol/l eller där patienten behövde hjälp av en annan person. Nattlig bekräftad hypoglykemi definierades som episoder som inträffade mellan midnatt och 06.00.

Tabell 5 Resultat från en öppen klinisk prövning med flexibel dosering av Tresiba vid diabetes mellitus typ 2

	26 veckors behandling		
	Tresiba ¹	Tresiba Flex ²	Insulin glargin (100 enheter/ml) ³
Antal patienter	228	229	230
HbA_{1c} (% , DCCT standard)			
Prövningens slut	7,3	7,2	7,1
Förändring, medelvärde	-1,07	-1,28	-1,26
	<i>Differens: -0,13 [-0,29; 0,03]⁵</i>		<i>Differens: 0,04 [-0,12; 0,20]</i>
FPG (mmol/l)			
Prövningens slut	5,8	5,8	6,2
Genomsnittlig förändring från baseline	-2,91	-3,15	-2,78
	<i>Differens: 0,05 [-0,45; -0,35]⁵</i>		<i>Differens: -0,42 [-0,82; -0,02]</i>
Hypoglykemifrekvens (per patientår av exponering)			
Allvarlig	0,02	0,02	0,02
Bekräftad ⁴	3,63	3,64	3,48
	<i>Kvot: 1,10 [0,79;1,52]⁶</i>		<i>Kvot: 1,03 [0,75;1,40]</i>
Nattlig bekräftad ⁴	0,56	0,63	0,75
	<i>Kvot: 1,18 [0,66;2,12]⁶</i>		<i>Kvot: 0,77 [0,44;1,35]</i>

¹ Dosering en gång dagligen (tillsammans med huvudmåltiden på kvällen) + en eller två av följande perorala antidiabetika: SU, metformin eller DPP-4 hämmare.

² Flexibel dosering en gång dagligen (intervaller om cirka 8–40 timmar mellan doserna) + en eller två av följande perorala antidiabetika: SU, metformin eller DPP-4-hämmare.

³ Dosering en gång dagligen + en eller två av följande perorala antidiabetika: SU, metformin eller DPP-4 hämmare.

⁴ Bekräftad hypoglykemi definierades som episoder med plasmaglukosvärde <3,1 mmol/l eller där patienten behövde hjälp av en annan person. Nattlig bekräftad hypoglykemi definierades som episoder som inträffade mellan midnatt och 06.00.

⁵ Skillnaden gäller Tresiba Flex – Tresiba

6 Kvoten gäller Tresiba Flex/Tresiba.

I en 104-veckors klinisk studie uppnådde 57% av patienterna med typ 2-diabetes som behandlats med Tresiba (insulin degludek) i kombination med metformin målvärdet för HbA_{1c} , <7,0% DCCT standard. Resten av patienterna fortsatte i en 26-veckors öppen studie med randomisering till att antingen få tillägg av liraglutid eller en enkeldos av insulin aspart (till den största måltiden). I insulin degludek + liraglutid gruppen reducerades insulindosen med 20% för att minimera risken för hypoglykemi. Tillägg av liraglutid gav en statistiskt större sänkning av HbA_{1c} (-0,73% för liraglutid vs. -0,40% för jämförelseläkemedel, uppskattade medeltal) och kroppsvikt (-3,03 kg vs. 0,72 kg, uppskattade medeltal). Frekvensen av hypoglykemiska episoder (per patientår

av exponering) var statistiskt signifikant lägre vid tillägg av liraglutid jämfört med tillägg av en enkeldos insulin aspart (1,0 vs. 8,15; kvot: 0,13; 95% CI: (0,08–0,21).

Vidare genomfördes två 64-veckors kontrollerade, dubbelblinda, randomiserade, cross-over, treat-to-target prövningar på patienter med minst en riskfaktor för hypoglykemi och med diabetes mellitus typ 1 (501 patienter) eller diabetes mellitus typ 2 (721 patienter). Patienterna randomiserades till antingen Tresiba eller insulin glargin (100 enheter/ml) följt av cross-over. I prövningarna undersöktes frekvensen av hypoglykemi vid behandling med Tresiba jämfört med insulin glargin (100 enheter/ml) (se Tabell 6).

Tabell 6 Resultat från de dubbelblinda, cross-over prövningarna vid diabetes mellitus typ 1 och typ 2

	Typ 1 diabetes mellitus		Typ 2 diabetes mellitus	
	Tresiba ¹	Insulin glargi n (100 enheter/ml) ¹	Tresiba ²	Insulin glargi n (100 enheter/ml) ²
N	501		721	
HbA _{1c} (% , DCCT standard)				
Baseline	7,6		7,6	
Behandlinge ns slut	6,9	6,9	7,1	7,0
FPG (mmol/l)				
Baseline	9,4		7,6	
Behandlinge ns slut	7,5	8,4	6,0	6,1

Frekvens av allvarlig hypoglykemi ³				
Underhållsperiod ⁴	0,69	0,92	0,05	0,09
	Kvot: 0,65 [0,48; 0,89]		Kvot: 0,54 [0,21; 1,42]	
Frekvens av allvarlig eller BG-bekräftad symptomatisk hypoglykemi ^{3,5}				
Underhållsperiod ⁴	22,01	24,63	1,86	2,65
	Kvot: 0,89 [0,85; 0,94]		Kvot: 0,70 [0,61; 0,80]	
Frekvens av allvarlig eller BG-bekräftad symptomatisk nattlig hypoglykemi ^{3.5}				
Underhållsperiod ⁴	2,77	4,29	0,55	0,94
	Kvot: 0,64 [0,56; 0,73]		Kvot: 0,58 [0,46; 0,74]	

¹ Vid behandling en gång om dagen + insulin aspart för att täcka insulinbehovet vid måltid

² Vid behandling en gång om dagen ± perorala antidiabetika (kombinationer med metformin, DPP-4 hämmare, alfa-glukosidashämmare, tiazolidindioner, och SGLT-2 hämmare)

³ Per patientår av exponering

⁴ Episoder från vecka 16 i varje behandlingsperiod

⁵ Blodglukosbekräftad (BG) symptomatisk hypoglykemi definierades som episoder som bekräftats med plasmaglukosvärde under 3,1 mmol/l, och med symptom på hypoglykemi. Nattligt bekräftad hypoglykemi definierades som episoder mellan midnatt och klockan 6 på morgonen

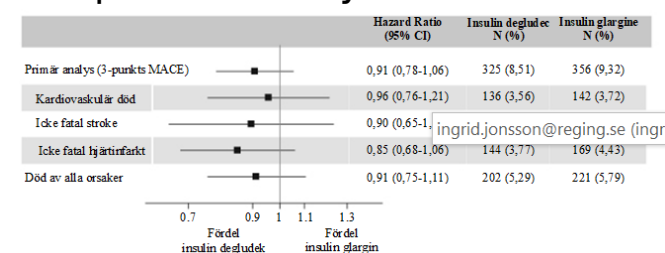
Kardiovaskulär utvärdering

DEVOTE var en randomiserad, dubbelblind, och händelsestyrd klinisk prövning med en medianvaraktighet på 2 år jämförande kardiovaskulär säkerhet av Tresiba mot insulin glargin (100

enheter/ml) i 7 637 patienter med typ 2-diabetes med hög risk för kardiovaskulära händelser.

Den primära analysen var tid från randomisering till första inträffade 3-komponent större negativa kardiovaskulära händelse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) definierad som kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke. Prövningen var designad som en non-inferiority prövning för att utesluta en förspecificerad riskmarginal på 1,3 för MACE hazardkvot (HR) när Tresiba jämfördes med insulin glargin. Den kardiovaskulära säkerheten för Tresiba jämfört med insulin glargin bekräftades (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Bild 2).

Resultaten från subgruppsanalyser (t ex kön, tid med diabetes, kardiovaskulär riskgrupp och tidigare insulinregim) var i linje med den primära analysen.



N: Antal försökspersoner med en första händelse som bekräftats av EAC under prövningen. %: Procent försökspersoner med en första händelse som bekräftats av EAC beräknat i förhållande till antalet randomiserade försökspersoner. EAC: Event adjudication committee. CI: 95% konfidensintervall.

Bild 2 Forest-diagram över analys av sammansatt 3-punkts MACE och individuella kardiovaskulära utfallsmått i DEVOTE

Vid studiestart, var HbA_{1c} 8,4% DCCT standard i båda behandlingsgrupperna och efter 2 år var HbA_{1c} 7,5% DCCT standard både med Tresiba och insulin glargin.

Tresiba var överlägset bättre än insulin glargin med avseende på lägre frekvens allvarliga hypoglykemier och en mindre andel patienter som upplevde allvarliga hypoglykemier. Frekvensen nattliga allvarliga hypoglykemier var signifikant lägre för Tresiba jämfört med insulin glargin (Tabell 7).

Tabell 7 Resultat från DEVOTE

	Tresiba ¹	Insulin glargin (100 enheter/ml) ¹
N	3818	3819
Frekvens hypoglykemier (per 100 patientår av observation)		
Allvarliga	3,70	6,25
	Frekvenskvot: 0,60 [0,48; 0,76]	
Nattliga allvarliga ²	0,65	1,40
	Frekvenskvot: 0,47 [0,31; 0,73]	
Andel patienter med hypoglykemier (procent av patienterna)		
Allvarliga	4,9	6,6
	Oddsquot: 0,73 [0,60; 0,89]	

¹ Som tillägg till standardbehandling av diabetes och kardiovaskulär sjukdom

² Nattliga allvarliga hypoglykemier definierades som episoder mellan midnatt och klockan 6 på morgonen.

Graviditet

Tresiba har studerats i en öppen, randomiserad, aktivt kontrollerad klinisk prövning där gravida kvinnor med diabetes mellitus typ 1 behandlades inom en basal-bolus behandlingsregim med Tresiba

(92 kvinnor) eller insulin detemir (96 kvinnor) som basinsulin, båda i kombination med insulin aspart som måltidsinsulin (EXPECT).

Tresiba visade icke-inferioritet jämfört med insulin detemir uppmätt genom HbA_{1c} vid det sista inplanerade HbA_{1c} -besöket före förlossning efter graviditetsvecka 16. Dessutom observerades ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna i glykemisk kontroll (förändring av HbA_{1c} , FPG och PPG) under graviditeten.

Inga kliniskt relevanta skillnader observerades mellan Tresiba och insulin detemir i utfallsmått för moderns säkerhet: hypoglykemi, förlossning i förtid och biverkningar under graviditeten.

Havandeskapsförgiftning rapporterades hos 12 patienter som behandlades med Tresiba (13,2%) och hos 7 patienter (7,4%) som behandlades med insulin detemir. Oplanerat kejsarsnitt rapporterades hos 23 patienter (25,3%) som behandlades med Tresiba och hos 15 patienter (16,0%) som behandlades med insulin detemir. Merparten av de biverkningar som rapporterades i båda grupperna var icke-allvarliga, av lindrig svårighetsgrad, osannolikt relaterade till studieläkemedlet och hade utfallet "tillfrisknat/återställd". Inga dödsfall rapporterades hos de patienter som var randomiserade i prövningen.

Ingen perinatal eller neonatal död rapporterades. Inga kliniskt relevanta skillnader observerades mellan Tresiba och insulin detemir i utfallsmått för graviditet (tidig fosterdöd, förekomst av allvarlig abnormitet, neonatal hypoglykemi, perinatal dödlighet, neonatal dödlighet, fetal makrosomi, stor med hänsyn till gestationsålder och biverkningar hos spädbarnet under de första 30 dagarna efter födseln).

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Tresiba för:

- Nyfödda och spädbarn från födseln till yngre än 12 månader med diabetes mellitus typ 1 samt barn från födseln till yngre än 10 år med diabetes mellitus typ 2, då den sjukdom eller det tillstånd som det specifika läkemedlet är avsett för inte förekommer i den specificerade pediatriiska undergruppen (se avsnitt 4.2 för information om pediatriisk användning).

Effekt och säkerhet av Tresiba har studerats i en 1:1 randomiserad kontrollerad klinisk prövning på barn och ungdomar med typ 1-diabetes mellitus under 26 veckor (n=350) med 26 veckors förlängning (n=280). I armen med Tresiba ingick 43 barn i åldern 1-5 år, 70 barn i åldern 6-11 år och 61 ungdomar i åldern 12-17 år. Tresiba doserat 1 gång dagligen visade liknande minskning i HbA_{1c} vid vecka 52 och större minskning i fasteplasmaglukos (FPG) från baseline som insulin detemir doserat 1 eller 2 gånger dagligen. Detta uppnåddes med 30% lägre dagliga doser av Tresiba jämfört med insulin detemir. Frekvensen (händelser per patientår av exponering) av allvarliga hypoglykemier (ISPAD definition; 0,51 vs. 0,33), bekräftade hypoglykemier (57,71 vs. 54,05) och nattliga hypoglykemier (6,03 vs. 7,60) för Tresiba vs. insulin detemir var jämförbar. I båda behandlingsarmarna hade barn 6-11 år en numeriskt högre frekvens av bekräftad hypoglykemi än i andra åldersgrupper. En numeriskt högre frekvens av allvarlig hypoglykemi observerades för Tresiba hos barn i gruppen 6-11 år. Frekvensen hyperglykemiepisoder med ketos var signifikant lägre för Tresiba jämfört med insulin detemir, 0,68 resp. 1,09. Inga

säkerhetsproblem avseende biverkningar och standard säkerhetsparametrar identifierades. Utveckling av antikroppar var sparsamt förekommande och var utan klinisk betydelse. Effekt och säkerhet hos ungdomar med typ 2-diabetes har extrapolerats från data för ungdomar och vuxna med typ 1-diabetes och vuxna med typ 2-diabetes. Resultaten stöder användning av Tresiba till ungdomar med typ 2-diabetes.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter subkutan injektion bildas lösliga och stabila multihexamerer, vilket skapar en depå av insulin i den subkutana vävnaden. Insulin degludek-monomererna separerar gradvis från multihexamererna vilket ger en långsam och kontinuerlig tillförsel av insulin degludek i blodet.

Steady-state serumkoncentration uppnås efter 2–3 dagars daglig administrering av Tresiba.

Under en period av 24 timmar med behandling en gång dagligen var exponeringen för insulin degludek jämnt distribuerad under de första 12 timmarna och de följande 12 timmarna. Förhållandet mellan $AUC_{IDeg,0-12h,SS}$ och $AUC_{IDeg,\tau,SS}$ var 0,5.

Distribution

Affiniteten av insulin degludek till serumalbumin motsvarar en plasmaproteinbindning på > 99% i human plasma.

Metabolism

Insulin degludek bryts ned på liknande sätt som humant insulin. Alla metaboliter som bildas är inaktiva.

Eliminering

Halveringstiden efter subkutan administrering av Tresiba bestäms av absorptionshastigheten från den subkutana vävnaden.

Halveringstiden för Tresiba är ungefär 25 timmar oberoende av dos

.

Linjäritet

Dosproportionalitet vid total exponering har observerats efter subkutan administrering inom det terapeutiska dosintervallet. Vid direkt jämförelse uppfylls kraven för bioekvivalens för Tresiba 100 enheter/ml och Tresiba 200 enheter/ml (baserat på $AUC_{IDeg,\tau,SS}$ och $C_{max,IDeg,SS}$).

Kön

Det finns inga skillnader mellan kön i de farmakokinetiska egenskaperna hos detta läkemedel.

Äldre, etnisk tillhörighet och nedsatt njur- och leverfunktion

Det finns inga skillnader i farmakokinetiken för insulin degludek mellan äldre och yngre patienter, mellan olika etniska grupper eller mellan friska personer och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Pediatrik population

De farmakokinetiska egenskaperna hos insulin degludek hos barn (1–11 år) och ungdomar (12–18 år) var i steady state jämförbara med de som observerats hos vuxna med diabetes mellitus typ 1. Total exponering efter en enkeldos var dock högre hos barn och ungdomar än hos vuxna med diabetes mellitus typ 1.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier visade inte några säkerhetsrisker för människa baserat på studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepade doser, karcinogen potential och reproduktionstoxicitet.

Förhållandet mellan mitogen och metabol effekt för insulin degludek är jämförbart med humant insulin.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol

Metakresol

Fenol

Zinkacetat

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

Substanser som tillsätts till Tresiba kan leda till nedbrytning av insulin degludek.

Tresiba får aldrig tillsättas till infusionslösningar.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Tresiba 100 enheter/ml FlexTouch/FlexPen injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Påbörjat insulin eller insulin medtaget som reserv är hållbart i högst 8 veckor vid förvaring vid högst 30°C. Kan förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Förvara pennan med pennhuven påsatt för att skydda den mot ljus.

Tresiba 200 enheter/ml FlexTouch injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Påbörjat insulin eller insulin medtaget som reserv är hållbart i högst 8 veckor vid förvaring vid högst 30°C. Kan förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Förvara pennan med pennhuven påsatt för att skydda den mot ljus.

Tresiba 100 enheter/ml Penfill injektionsvätska, lösning i cylinderampull

Påbörjat insulin eller insulin medtaget som reserv är hållbart i högst 8 veckor vid förvaring vid högst 30°C. Förvaras i skydd mot kyla. Förvara cylinderampullen i ytterkartongen för att skydda den mot ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tresiba 100 enheter/ml FlexTouch/FlexPen injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Före första användningen:

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får ej frysas.

Placeras inte nära kylelementet.

Förvaras med pennhuven påsatt. Ljuskänsligt.

Tresiba 200 enheter/ml FlexTouch injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Före första användningen:

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får ej frysas.

Placeras inte nära kylelementet.

Förvaras med pennhuven påsatt. Ljuskänsligt.

Tresiba 100 enheter/ml Penfill injektionsvätska, lösning i cylinderampull

Före första användningen:

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får ej frysas.

Placeras inte nära kylelementet.

Förvara cylinderampullerna i ytterkartongen för att skydda dem mot ljus.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter att det tagits i bruk finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tresiba 100 enheter/ml FlexTouch injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

3 ml injektionsvätska i en cylinderampull (typ I-glas) med kolv (halobutyl) och laminerad gummiförslutning (halobutyl/polyisopren) i en förfylld injektionspenna av multidostyp tillverkad i polypropen som kastas när den är tom.

Förpackningsstorlekar: 1 (med eller utan injektionsnålar), 5 (utan injektionsnålar) och multipelförpackning med 10 (2 förp. med 5 st) (utan injektionsnålar) förfyllda injektionspennor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Tresiba 200 enheter/ml FlexTouch injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

3 ml injektionsvätska i en cylinderampull (typ I-glas) med kolv (halobutyl) och laminerad gummiförslutning (halobutyl/polyisopren) i en förfylld injektionspenna av multidostyp tillverkad i polypropen som kastas när den är tom.

Förpackningsstorlekar: 1 (med eller utan injektionsnålar), 2 (utan injektionsnålar), 3 (utan injektionsnålar), 5 (utan injektionsnålar) och multipelförpackning med 6 (2 förp. med 3 st) (utan injektionsnålar) förfyllda injektionspennor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Tresiba 100 enheter/ml Penfill injektionsvätska, lösning i cylinderampull

3 ml injektionsvätska i en cylinderampull (typ I-glas) med kolv (halobutyl) och laminerad gummiförslutning (halobutyl/polyisopren) i en kartong.

Förpackningsstorlekar: 5 och 10 cylinderampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Tresiba 100 enheter/ml FlexPen injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

3 ml injektionsvätska i en cylinderampull (typ I-glas) med kolv (halobutyl) och laminerad gummiförslutning (halobutyl/polyisopren) i en förfylld injektionspenna av multidostyp tillverkad i polypropen som kastas när den är tom.

Förpackningsstorlekar: 5 förfyllda injektionspennor på 3 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är endast avsett för personligt bruk. Läkemedlet får inte återfyllas

Tresiba får endast användas om lösningen är klar och färglös.

Tresiba som varit fryst får inte användas.

En ny injektionsnål måste alltid sättas på före varje användning. Nålar får aldrig återanvändas. Patienten bör kassera injektionsnålen efter varje injektion.

I händelse av tilltänkta nålar, måste patienterna följa instruktionerna som beskrivs i bruksanvisningen som medföljer bipacksedeln.

Avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

En utförlig bruksanvisning finns i bipacksedeln.

Tresiba i en förfylld injektionspenna finns i två styrkor. "Tresiba 100 enheter/ml" eller "Tresiba 200 enheter/ml" är tydligt markerat på pennans etikett och förpackning.

Tresiba 100 enheter/ml FlexTouch injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Tresiba 100 enheter/ml förpackning och etikett är ljusgrön. Den förfyllda injektionspennan är utformad för att användas med NovoFine/NovoTwist injektionsnålar upp till en längd av 8 mm. Den kan ställas in på 1–80 enheter i steg om 1 enhet. Utförlig bruksanvisning som medföljer den förfyllda injektionspennan måste följas.

Tresiba 200 enheter/ml FlexTouch injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Tresiba 200 enheter/ml förpackning och etikett är mörkgrön med ränder, med en röd ruta som markerar formuleringens styrka. Den förfyllda injektionspennan är utformad för att användas med NovoFine/NovoTwist injektionsnålar upp till en längd av 8 mm. Den kan ställas in på 2–160 enheter i steg om 2 enheter. Utförlig bruksanvisning som medföljer den förfyllda injektionspennan måste följas.

Tresiba 100 enheter/ml Penfill injektionsvätska, lösning i cylinderampull

Cylinderampullen är utformad för att användas med administrationshjälpmedel från Novo Nordisk (injektionshjälpmedel för upprepad användning som inte ingår i förpackningen) och med NovoFine/NovoTwist injektionsnålar upp till en längd av 8 mm. Utförlig bruksanvisning som medföljer injektionshjälpmedlet måste följas.

Tresiba 100 enheter/ml FlexPen injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Tresiba 100 enheter/ml förpackning och etikett är ljusgrön. Den förfyllda injektionspennan är utformad för att användas med NovoFine/NovoTwist injektionsnålar upp till en längd av 8 mm.

Den kan ställas in på 1–60 enheter i steg om 1 enhet. Utförlig bruksanvisning som medföljer den förfyllda injektionspennan måste följas.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tresiba 100 enheter/ml FlexTouch injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

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 enheter/ml FlexTouch injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

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 enheter/ml FlexPen injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

EU/1/12/807/017

Tresiba 100 enheter/ml Penfill injektionsvätska, lösning i
cylinderampull

EU/1/12/807/007

EU/1/12/807/008

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 21 januari 2013

Förnyat godkännande: 21 september 2017

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02/2024