

Ryzodeg Penfill

M**Novo Nordisk**

Injektionsvätska, lösning i cylinderampull 100 enheter/ml
(Tillhandahålls ej) (Klar, färglös, neutral lösning.)

Diabetesmedel. Insuliner och analoger för injektion, medellång- eller långverkande i kombination med snabbverkande. ATC-kod: A10AD06.

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Insulin, aspart

Insulin, degludek

ATC-kod:

A10AD06

Läkemedel från Novo Nordisk omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Ryzodeg FlexTouch injektionsvätska, lösning i förfylld
injektionspenna 100 enheter/ml;

Ryzodeg Penfill injektionsvätska, lösning i cylinderampull 100
enheter/ml

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 02/2024.

Indikationer

Behandling av diabetes mellitus hos vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

Detta läkemedel är ett lösligt insulinpreparat som består av basinsulinet insulin degludek och det snabbverkande måltidsinsulinet insulin aspart.

Insulinanalogers styrka, inklusive Ryzodeg, uttrycks i enheter. En (1) enhet av detta insulin motsvarar 1 internationell enhet humant insulin, 1 enhet insulin glargin, 1 enhet insulin detemir eller 1 enhet bifasiskt insulin aspart.

Ryzodeg ska doseras enligt den enskilda patientens behov. Det rekommenderas att dosjusteringar baseras på fastande plasmaglukosmätningar.

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

Patienter med diabetes mellitus typ 2

Ryzodeg kan administreras en eller två gånger dagligen tillsammans med huvudmåltiden/huvudmåltiderna ensamt, i

kombination med peroral antidiabetika samt i kombination med bolusinsulin (se avsnitt Farmakodynamik). När Ryzodeg tas en gång dagligen, ska ändring till två gånger dagligen övervägas när högre doser behövs, t ex för att undvika hypoglykemi. Dela upp dosen baserat på den enskilda patientens behov och administrera tillsammans med huvudmåltiderna.

Patienter med diabetes mellitus typ 1

Ryzodeg kan administreras en gång dagligen vid måltid i kombination med kort-/snabbverkande insulin vid övriga måltider.

Flexibilitet i doseringstidpunkt

Ryzodegger utrymme för flexibilitet vad gäller tidpunkten för insulinadministreringen, så länge det tas tillsammans med huvudmåltiden/-måltiderna.

Vid bortglömd dos av detta läkemedel kan patienten ta den tillsammans med nästa huvudmåltid den dagen och därefter återuppta sitt vanliga doseringsschema. Patienten bör inte ta en extra dos för att kompensera för bortglömd dos.

Behandlingsstart

Patienter med diabetes mellitus typ 2

Den rekommenderade startdosen är totalt 10 enheter dagligen tillsammans med måltid/måltider, följt av individuella dosjusteringar.

Patienter med diabetes mellitus typ 1

Den rekommenderade startdosen av Ryzodeg är 60–70% av det totala dagsbehovet av insulin.

Detta läkemedel ska användas en gång dagligen vid måltid i kombination med kort-/snabbverkande insulin vid övriga måltider, följt av 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 som byter från behandling med bas- eller mixinsulin en gång dagligen, kan behandlingen konverteras enhet för enhet till en eller två daglig(a) dos(er) Ryzodeg, d v s samma totala insulindos som patientens tidigare totala dagliga insulindos.

Patienter som byter från behandling med bas- eller mixinsulin, som tas mer än en gång dagligen, kan få behandlingen konverterad enhet för enhet till en eller två daglig(a) dos(er) Ryzodeg som ger samma totala insulindos som patientens tidigare totala dagliga insulindos.

Patienter som byter från behandling med bas-/bolusinsulin till Ryzodeg behöver få sin dos konverterad utifrån sina individuella behov. Generellt inleds behandlingen med samma antal basenheter som tidigare.

Patienter med diabetes mellitus typ 1

Den rekommenderade startdosen av Ryzodeg är 60–70% av det totala dagsbehovet av insulin i kombination med kort-/snabbverkande insulin vid övriga måltider, följt av individuella dosjusteringar.

Speciella populationer

Äldre (≥ 65 år)

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

Nedsatt njur- och leverfunktion

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

Pediatrisk population

Det finns ingen klinisk erfarenhet vid användning av detta läkemedel hos barn under 2 års ålder.

Detta läkemedel kan användas till ungdomar och barn från 2 års ålder (se avsnitt Farmakodynamik). Vid övergång från annan insulinbehandling till Ryzodeg är det nödvändigt att överväga en individuellt baserad dosminskning av totalt insulin för att minimera risken för hypoglykemi (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Ryzodeg bör användas med särskild försiktighet hos barn mellan 2 till 5 år då data från en klinisk prövning indikerar att det kan vara en ökad risk för svår hypoglykemi hos barn i denna åldersgrupp (se avsnitt Varningar och försiktighet, Biverkningar och Farmakodynamik).

Administreringssätt

Endast avsett för subkutan användning.

Detta läkemedelfår 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.

Detta läkemedel får inte dras upp från den förfyllda pennans cylinderampull till en spruta (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Ryzodeg administreras subkutant genom injektion i bukväggen, överarmen eller låret. Injektionsställena ska alltid växlas inom samma område, för att minska risken för lipodystrofi och kutan amyloidosis (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

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 Hållbarhet, förvaring och hantering).

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

Ryzodeg tillhandahålls i en förfylld injektionspenna utformad för att användas med NovoFine eller NovoTwist injektionsnålar. Den förfyllda injektionspennan kan ställas in på 1–80 enheter i steg om 1 enhet.

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

Ryzodeg tillhandahålls i en förfylld injektionspenna utformad för att användas med NovoFine eller NovoTwist injektionsnålar. Den förfyllda injektionspennan kan ställas in på 1–60 enheter i steg om 1 enhet.

Ryzodeg 100 enheter/ml Penfill injektionsvätska, lösning i cylinderampull

Ryzodeg tillhandahålls i en cylinderampull utformad för att användas med injektionshjälpmedel från Novo Nordisk och med NovoFine eller NovoTwist injektionsnålar.

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 Interaktioner, Biverkningar och Överdoser).

Hos barn är det extra viktigt att reglera insulindoser med hänsyn till intag av föda och fysisk aktivitet för att minimera risken för hypoglykemi. Ryzodeg kan vara associerat med en högre förekomst av svår hypoglykemi jämfört med en basal-bolusbehandling hos den pediatrika populationen, speciellt hos barn mellan 2 till 5 år (se avsnitt Farmakodynamik). Ryzodeg ska övervägas på en individuell basis för denna åldersgrupp.

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 utbli 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 eller preparat med en basinsulinkomponent kan den förlängda effekten av Ryzodeg 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 acetonlukande andedräkt. Vid diabetes mellitus typ 1 leder obehandlad hyperglykemi så småningom till diabetisk ketoacidosis, som är potentiellt letal.

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.

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.

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 Ryzodeg. 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.

Att undvika förväxlingar

Patienterna måste instrueras att alltid kontrollera etiketten på insulinet före varje injektion för att undvika att förväxla Ryzodeg 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 injektionsnålar, måste patienter följa instruktionerna som beskrivs i bruksanvisningen som medföljer bipacksedeln (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

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.

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.

Graviditet

Det finns ingen klinisk erfarenhet vid användning av detta läkemedel hos gravida kvinnor.

Reproduktionsstudier på djur har inte visat på någon skillnad mellan insulin degludek och humant insulin med avseende på embryotoxicitet eller teratogenicitet.

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.

Amning

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

Det är okänt om degludek/insulin aspart 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.

Trafik

Detta läkemedel har ingen eller försumbar påverkan på körförmågan och förmågan att använda maskiner. Dock kan patientens koncentrations- och reaktionsförmåga 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.

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	Ingen känd frekvens	Lipodystrofi 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 Ryzodeg 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 Varningar och försiktighet).

Reaktioner vid injektionsstället

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

Pediatrik population

Ryzodeg har administrerats till barn och ungdomar upp till 18 år i syfte att undersöka de farmakokinetiska egenskaperna (se avsnitt Farmakokinetik). Säkerhet och effekt har visats i en prövning på barn i åldern 2 till under 18 år. Frekvens, typ och allvarlighetsgrad av biverkningar i den pediatrika populationen tyder inte på skillnader vid jämförelse med erfarenheten i den allmänna populationen av patienter med diabetes med undantag för en signal av högre förekomst av svår hypoglykemi jämfört med en basal-bolusbehandling i den pediatrika populationen, speciellt hos barn i åldern 2 till 5 år (se avsnitt Dosering, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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

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.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

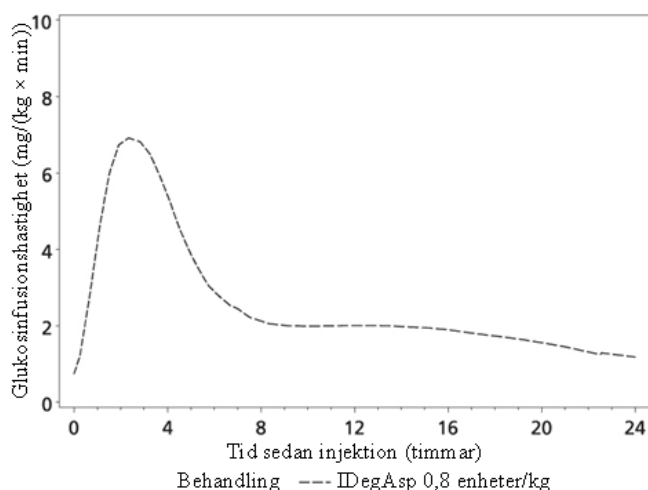
Den blodglukossänkande effekten hos insulin beror på att glukosupptaget underlättas då insulin binds till receptorer på muskel- och fettceller, samt på att glukosutsöndring från levern samtidigt hämmas.

Farmakodynamiska effekter

Den farmakodynamiska effekten av Ryzodeg är tydligt åtskild för de två komponenterna (figur 1), och verkningsprofilen speglar de individuella komponenterna, d v s snabbverkande insulin aspart och basinsulinet insulin degludek.

Basinsulinet i Ryzodeg (insulin degludek) bildar lösliga multihexamerer vid subkutan injektion. Därmed skapas en depå varifrån insulin degludek långsamt och kontinuerligt absorberas i blodet, vilket ger en jämn och stabil glukossänkande effekt. Denna effekt bibehålls i den kombinerade formuleringen med insulin aspart och påverkar inte de snabbverkande insulin aspart-monomererna.

Effekten av Ryzodeg sätter dels snabbt in och kommer kort efter injektionen och täcker behoven under måltiden, dels har basinsulinkomponenten en jämn och stabil verkningsprofil som ger kontinuerlig täckning av basinsulinbehovet. Verkningstiden för en enkeldos Ryzodeg är över 24 timmar.



Figur 1: Farmakodynamik, enkeldos – Genomsnittlig profil för glukosinfusionshastighet – Patienter med typ 1-diabetes – 0,8 enheter/kg Ryzodeg – Prövning 3539

Den totala och maximala glukossänkande effekten av Ryzodeg ökar linjärt med ökad dos. Steady state uppnås efter 2-3 dagars dosadministrering.

Det finns inga skillnader i den farmakodynamiska effekten av detta läkemedel hos äldre och yngre patienter.

Klinisk effekt och säkerhet

Sju multinationella, randomiserade, kontrollerade, öppna, mellan 26 och 52 veckor långa kliniska studier av typen treat-to-target genomfördes. Totalt 1 761 patienter med diabetes mellitus (1 studie innefattade 362 patienter med diabetes mellitus typ 1 och 6 studier innefattande 1 399 patienter med diabetes mellitus typ 2) exponerades för Ryzodeg. Ryzodeg, administrerat en gång dagligen 1 ggr/d jämfördes med insulin glargin (100 enheter/ml) (IGlar) 1 ggr/d i två försök vid typ 2-diabetes mellitus (Tabell 1). Ryzodeg 2 ggr/d jämfördes med bifasiskt insulin aspart 30 (BIAsp30) 2 ggr/d i två studier vid diabetes mellitus typ 2 (Tabell 2)

och med insulin degludek (IDeg) 1 ggr/d plus insulin aspart (IAsp) 2-4 gånger dagligen i en studie i diabetes mellitus typ 2. I en studie i diabetes mellitus typ 2 jämfördes Ryzodeg 1 ggr/d med insulin glargin (IGlar) 1 ggr/d plus IAsp 1 ggr/d. Efter 26 veckors behandling kunde dosen med Ryzodeg delas upp till 2 ggr/d. I alla prövningar i diabetes mellitus typ 2 tilläts perorala diabetesläkemedel. Ryzodeg (1 ggr/d) plus insulin aspart (IAsp) jämfördes också med insulin detemir (IDet) 1 eller 2 ggr/d plus IAsp vid typ 1 diabetes mellitus (Tabell 3).

Likvärdig effekt (non-inferior) av HbA_{1c} -förändring från baseline till prövningens slut kunde bekräftas i 6 av 7 prövningar jämfört med samtliga jämförelseläkemedel när patienterna behandlades enligt principen treat-to-target. Non-inferiority bekräftades inte i en prövning (IDegAsp 2 ggr/d jämfört med IDeg 1 ggr/d plus IAsp 2-4 gånger dagligen) i diabetes mellitus typ 2.

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

Patienter med diabetes mellitus typ 2

I två prövningar med en kombinationsbehandling av insulin och perorala diabetesläkemedel, som omfattade både insulinnaiva patienter (initiering av insulin) och insulinanvändare (insulin intensifiering) med typ 2-diabetes mellitus, uppvisade Ryzodeg 1 ggr/d en liknande glykemisk kontroll (HbA_{1c}) jämfört med IGlar (doserat enligt godkänd produktinformation) (Tabell 1). Eftersom Ryzodeg innehåller ett snabbverkande måltidsinsulin (insulin aspart) förbättras den glykemiska kontrollen vid den måltid då dosen tas jämfört med när enbart basinsulin tas, se prövningsresultat i Tabell 1. En lägre frekvens av nattlig hypoglykemi (definierad som

episoder mellan midnatt och 06.00 och som bekräftats av plasmaglukos $< 3,1$ mmol/l eller av att patienten behöver hjälp av en annan person) observerades med Ryzodeg jämfört med IGlär (tabell 1).

Ryzodeg 2 ggr/d visade liknande glykemisk kontroll (HbA_{1c}) som för BIAsp 30 2 ggr/d hos patienter med diabetes mellitus typ 2. Det uppvisar överlägset förbättrade fastande plasmaglukosvärden jämfört med de patienter som behandlas med BIAsp 30. Ryzodeg ger en lägre frekvens av hypoglykemi både totalt och under natten (Tabell 2).

Ryzodeg 2 ggr/d jämfördes med IDeg 1 ggr/d plus IAsp (2-4 dagliga injektioner) hos patienter med diabetes mellitus typ 2, behandlade med basinsulin och i behov av behandlingsintensifiering med måltidsinsulin. Studiedesignen innefattade ett standardiserat behandlingsschema men tillät viss justering för att tillgodose individuella behov. Båda behandlingarna förbättrade glykemisk kontroll med en beräknad genomsnittlig minskning med Ryzodeg (-1,23% DCCT standard) jämfört med IDeg plus IAsp (-1,42% DCCT standard) för det primära utfallsmåttet gällande förändring av HbA_{1c} från studiestart till vecka 26. Detta uppfyllde inte den förutbestämda marginalen för non-inferiority på 0,4% [0,18 (-0,04; 0,41)]. Det förelåg ingen statistisk signifikant skillnad mellan de två behandlingsgrupperna.

I en prövning med patienter med diabetes mellitus typ 2, behandlade med basinsulin och i behov av behandlingsintensifiering med måltidsinsulin, jämfördes Ryzodeg 1 ggr/d med IGlär 1 ggr/d plus IAsp 1 ggr/d under 26 veckor. Efter 26 veckor kunde dosen med Ryzodeg delas upp till dosering 2 ggr/d i

gruppen med Ryzodeg och ytterligare IAsp-doser kunde ges vid andra måltider (upp till 3 gånger dagligen) i gruppen med IGlar. Studiedesignen innefattade ett standardiserat behandlingsschema men tillät viss justering för att tillgodose individuella behov. Ryzodeg 1 ggr/d uppvisade liknande glykemisk kontroll (HbA_{1c}) jämfört med IGlar 1 ggr/d plus IAsp 1 ggr/d efter 26 veckor (den beräknade genomsnittliga minskningen var -1,01% DCCT standard jämfört med -1,09% DCCT standard). Ryzodeg 1 ggr/d eller 2 ggr/d uppvisade liknande glykemisk kontroll (HbA_{1c}) jämfört med IGlar 1ggr/d plus IAsp 1-3 gånger dagligen efter 38 veckor (den beräknade genomsnittliga minskningen var -1,17% DCCT standard jämfört med -1,26% DCCT standard). Ryzodeg visade en lägre frekvens nattliga hypoglykemier jämfört med IGlar 1ggr/dag plus IAsp under 26 veckor (0,42 jämfört med 0,76 beräknad frekvens per patientår av exponering) och 38 veckor (0,51 jämfört med 0,83 beräknad frekvens per patientår av exponering).

Patienter med diabetes mellitus typ 1

Hos patienter med diabetes mellitus typ 1 gav behandling med Ryzodeg 1 ggr/d plus IAsp vid övriga måltider en liknande glykemisk kontroll (HbA_{1c} och fastande plasmaglukos), med en lägre frekvens av nattlig hypoglykemi, jämfört med basal-bolusbehandling med IDet plus IAsp vid samtliga måltider (Tabell 3).

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

Tabell 1 Resultat från två 26 veckors prövningar vid diabetes mellitus typ 2 med Ryzodeg doserat 1 gång dagligen

	Ryzodeg (1 ggr/d) ¹ Insulinnaiva	IGlar (1 ggr/d) ¹ Insulinnaiva	Ryzodeg (1 ggr/d) ² Insulinanvänn dare	IGlar (1 ggr/d) ² Insulinanvänn dare
Antal patienter	266	263	230	233
Medelvärde HbA _{1c} (% , DCCT standard)				
Prövningens slut	7,2	7,2	7,3	7,4
Förändring, medelvärde	-1,65	-1,72	-0,98	-1,00
	Differens: 0,03 [-0,14;0,20]		Differens: -0,03 [-0,20;0,14]	
Fastande plasmaglukos (FPG) (mmol/l)				
Prövningens slut	6,8	6,3	6,3	6,0
Förändring, medelvärde	-3,32	-4,02	-1,68	-1,88
	Differens: 0,51 [0,09;0,93]		Differens: 0,33 [-0,11;0,77]	
Ökning av blodglukos (plasma) 90 minuter efter dosering vid måltid (mmol/l)				
Prövningens slut	1,9	3,4	1,2	2,6
Förändring, medelvärde	-1,5	-0,3	-1,5	-0,6
Hypoglykemifrekvens (per patientår av exponering)				
Allvarlig	0,01	0,01	0,00	0,04
Bekräftad ³	4,23	1,85	4,31	3,20

	<i>Kvot: 2,17 [1,59;2,94]</i>		<i>Kvot: 1,43 [1,07;1,92]</i>	
Nattlig bekräftad ³	0,19	0,46	0,82	1,01
	<i>Kvot: 0,29 [0,13;0,65]</i>		<i>Kvot: 0,80 [0,49;1,30]</i>	

¹ Dosering en gång dagligen + metformin

² Dosering en gång dagligen + metformin ± pioglitazon ± DPP-4-hämmare

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 2 Resultat från två 26 veckors prövningar vid diabetes mellitus typ 2 med Ryzodeg doserat 2 gånger dagligen

	Ryzodeg (2 ggr/d) ¹ Insulinanvänderare	BIAsp 30 (2 ggr/d) ¹ Insulinanvänderare	Ryzodeg (2 ggr/d) ² Insulinanvänderare	BIAsp 30 (2 ggr/d) ² Insulinanvänderare
Antal patienter	224	222	280	142
Medelvärde HbA_{1c} (% , DCCT standard)				
Prövningens slut	7,1	7,1	7,1	7,0
Förändring, medelvärde	-1,28	-1,30	-1,38	-1,42
	<i>Differens: -0,03 [-0,18;0,13]</i>		<i>Differens: 0,05 [-0,10;0,20]</i>	
FPG (mmol/l)				

Prövningens slut	5,8	6,8	5,4	6,5
Förändring, medelvärde	-3,09	-1,76	-2,55	-1,47
	<i>Differens: -1,14 [-1,53;-0,76]</i>		<i>Differens: -1,06 [-1,43;-0,70]</i>	
Hypoglykemifrekvens (per patientår av exponering)				
Allvarlig	0,09	0,25	0,05	0,03
Bekräftad ³	9,72	13,96	9,56	9,52
	<i>Kvot: 0,68 [0,52;0,89]</i>		<i>Kvot: 1,00 [0,76;1,32]</i>	
Nattlig bekräftad ³	0,74	2,53	1,11	1,55
	<i>Kvot: 0,27 [0,18;0,41]</i>		<i>Kvot: 0,67 [0,43;1,06]</i>	

¹ Dosering två gånger dagligen ± metformin ± pioglitazon ± DPP-4-hämmare

² Dosering två gånger dagligen ± metformin

³ Bekräftad hypoglykemi definierades som episoder som bekräftats genom 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 av en 26 veckors prövning vid diabetes mellitus typ 1 med Ryzodeg givet en gång om dagen

	Ryzodeg (1 ggr/d)¹	IDet (1 ggr/d/2 ggr/d) 2
Antal patienter	366	182
Medelvärde HbA_{1c} (%), DCCT standard)		

Prövningens slut Förändring, medelvärde	7,6 -0,73	7,6 -0,68
	<i>Differens: -0,05 [-0,18;0,08]</i>	
FPG (mmol/l)		
Prövningens slut Förändring, medelvärde	8,7 -1,61	8,6 -2,41
	<i>Differens: 0,23 [-0,46;0,91]</i>	
Hypoglykemifrekvens (per patientår av exponering)		
Allvarlig	0,33	0,42
Bekräftad ³	39,2	44,3
	<i>Kvot: 0,91 [0,76;1,09]</i>	
Nattlig bekräftad ³	3,71	5,72
	<i>Kvot: 0,63 [0,49;0,81]</i>	

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

² Dosering en eller två gånger dagligen + insulin aspart för att täcka insulinbehovet vid måltider

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.

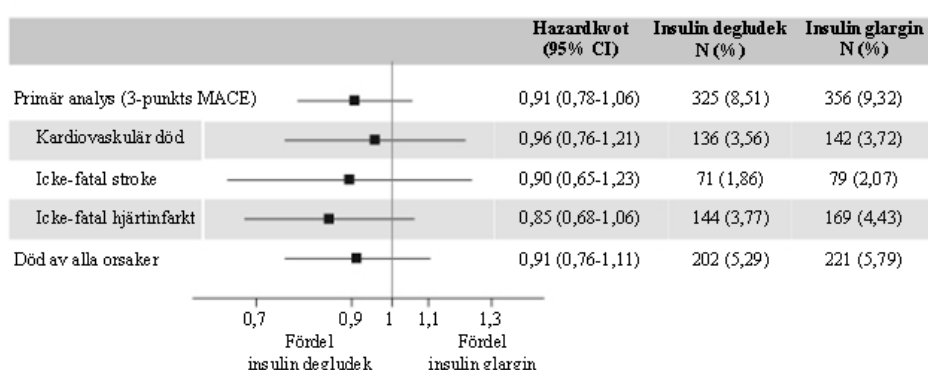
Kardiovaskulär säkerhet

DEVOTE var en randomiserad, dubbelblind, och händelsestyrd klinisk prövning som fokuserade på insulin degludek, den långverkande komponenten i Ryzodeg. Prövningen hade en medianvaraktighet på 2 år och jämförde kardiovaskulär säkerhet

av insulin degludek 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 insulin degludek jämfördes med insulin glargin. Den kardiovaskulära säkerheten för insulin degludek 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. Vid baseline var HbA_{1c} 8,4% DCCT standard i båda behandlingsgrupperna och efter 2 år var HbA_{1c} 7,5% DCCT standard med både insulin degludek och insulin glargin.



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

Pediatriisk population

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

- Nyfödda och spädbarn från födseln till yngre än 12 månader med diabetes mellitus typ 1
- Alla undergrupper av den pediatriiska populationen i diabetes mellitus typ 2 (se avsnitt Dosering för information om pediatriisk användning).

Effekt och säkerhet av Ryzodeg har studerats i en randomiserad, kontrollerad klinisk prövning på barn och ungdomar med diabetes mellitus typ 1 under en period av 16 veckor (n=362). I armen med Ryzodeg ingick 40 exponerade barn i åldern 2–5 år, 61 barn i åldern 6–11 år och 80 ungdomar i åldern 12–17 år. Ryzodeg doserat 1 gång dagligen i samband med huvudmåltid plus insulin aspart i samband med övriga måltider visade liknande minskning i HbA_{1c} vid vecka 16 och ingen skillnad i fasteplasmaglukos (FPG) och självmätt plasmaglukos (SMPG) jämfört med jämförelseläkemedlet insulin detemir doserat 1 eller 2 gånger dagligen plus insulin aspart vid måltid. Vid vecka 16 var den genomsnittliga totala dagliga dosen insulin 0,88 enheter/kg i Ryzodeg-armen jämfört med 1,01 enheter/kg i insulin detemir-armen. Frekvensen (händelser per patientår av exponering) av bekräftade hypoglykemier (ISPAD 2009 definition: 46,23 jämfört med 49,55) och nattliga bekräftade hypoglykemier (5,77 jämfört med 5,40) var jämförbara med Ryzodeg jämfört med

insulin detemir medan frekvensen av allvarliga hypoglykemier (0,26 jämfört med 0,07) var högre i armen med Ryzodeg. Skillnaden var dock inte statistisk signifikant. I varje grupp rapporterades ett fåtal episoder av allvarliga hypoglykemier; den observerade frekvensen av allvarliga hypoglykemier inom armen med Ryzodeg var högre för testpersoner i åldern 2–5 år jämfört med testpersoner i åldrarna 6–11 år eller 12–17 år (0,42 jämfört med 0,21 och 0,21). En effekt och säkerhetsutvärdering för ungdomar med diabetes mellitus typ 2 har utförts med data från ungdomar och vuxna patienter med diabetes mellitus typ 1 och vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2. Denna utvärdering stödjer användning av Ryzodeg hos ungdomar med diabetes mellitus typ 2.

Farmakokinetik

Absorption

Efter subkutan injektion bildas lösliga och stabila multihexamerer av insulin degludek, vilket skapar en depå av insulin i den subkutana vävnaden, utan att påverka den snabba utsöndringen av insulin aspart-monomerer i blodet. Insulin degludek-monomererna separerar gradvis från multihexamererna vilket ger en långsam och kontinuerlig tillförsel av insulin degludek i blodet. Steady-state-serumkoncentrationen av basinsulinkomponenten (insulin degludek) uppnås efter 2–3 dagars daglig administrering av Ryzodeg.

Ryzodeg bibehåller de snabba absorptionsegenskaperna hos det väletablerade insulin aspart. Den farmakokinetiska profilen för insulin aspart uppträder 14minuter efter injektion och når högsta koncentration efter 72minuter.

Distribution

Affiniteten av insulin degludek till serumalbumin motsvarar en plasmaproteinbindning på >99% i human plasma. Insulin aspart har en låg bindning till plasmaproteiner (<10%) som liknar den man ser hos vanligt humant insulin.

Metabolism

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

Eliminering

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

Halveringstiden för basinsulinkomponenten (insulin degludek) vid steady state är 25 timmar oberoende av dos.

Linjäritet

Total exponering för Ryzodeg ökar proportionerligt med ökad dos av basinsulinkomponenten (insulin degludek) och måltidskomponenten (insulin aspart) vid diabetes mellitus typ 1 och 2.

Kön

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

Äldre, etnisk tillhörighet och nedsatt njur- och leverfunktion

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

Pediatrisk population

De farmakokinetiska egenskaperna hos Ryzodeg vid diabetes mellitus typ 1 undersöktes hos barn (6–11år) och ungdomar (12–18år) och jämfördes med vuxna efter administrering av en enkeldos. De farmakokinetiska egenskaperna vid steady-state för insulin degludek-komponenten i Ryzodeg undersöktes genom användning av en farmakokinetisk populationsanalys hos barn ner till 1 års ålder.

Total exponering och högsta koncentration av insulin aspart var högre hos barn än hos vuxna och var likvärdiga hos ungdomar och vuxna.

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

Prekliniska uppgifter

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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1ml lösning innehåller 100 enheter insulin degludek/insulin aspart* i förhållandet 70/30 (motsvarar 2,56 mg insulin degludek och 1,05 mg insulin aspart).

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

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

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

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

Ryzodeg 100 enheter/ml, Penfill injektionsvätska, lösning i cylinderampull

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

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

Förteckning över hjälpämnen

Glycerol

Metakresol

Fenol

Natriumklorid

Zinkacetat

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

Substanser som tillsätts till Ryzodeg kan leda till nedbrytning av insulin degludek och/eller insulin aspart.

Ryzodeg får aldrig tillsättas till infusionslösningar.

Miljöpåverkan

Insulin degludek

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön. Även om biomolekyler, såsom vacciner och hormoner, är undantagna bör de ändå betraktas som biologiskt aktiva.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

30 månader.

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

Påbörjat insulin eller insulin medtaget som reserv är hållbart i högst 4 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.

Ryzodeg 100 enheter/ml, Penfill injektionsvätska, lösning i cylinderampull

Påbörjat insulin eller insulin medtaget som reserv är hållbart i högst 4 veckor vid förvaring vid högst 30°C. Förvaras i skydd mot kyla. Förvara cylinderampullerna i ytterkartongen för att skydda dem mot ljus.

Särskilda förvaringsanvisningar

Ryzodeg 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.

Ryzodeg 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.

Särskilda anvisningar för destruktion

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

Ryzodeg får endast användas om lösningen är klar och färglös.

Ryzodeg 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.

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

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.

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

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.

Ryzodeg 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.

Egenskaper hos läkemedelsformen

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

Injektionsvätska, lösning.

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

Injektionsvätska, lösning.

Ryzodeg 100 enheter/ml Penfill injektionsvätska, lösning i cylinderampull

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös, neutral lösning.

Förpackningsinformation

Information om förpackningar saknas för denna produkt

Information om förpackningar saknas för denna produkt