KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRESİBA® FlexTouch® 200 U/mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İnsülin degludek	200 ünite/mL insülin degludek* (7.32 mg insülin degludeke eşdeğer)

* *Saccharomyces cerevisiae*'de rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir.

Bir kullanıma hazır kalem, 3 mL çözelti içinde 600 ünite insülin degludek içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)	y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti (FlexTouch®).
Berrak, renksiz, nötr çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Erişkinlerde, adölesanlarda ve 1 yaşından itibaren çocuklarda diabetes mellitus tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

TRESİBA® FlexTouch®, günün herhangi bir saatinde, tercihen her gün aynı saatte, günde bir kez subkütan uygulamaya yönelik bir bazal insülindir.

İnsülin degludek de dahil olmak üzere insülin analoglarının potensi, ünite olarak ifade edilir. Bir (1) ünite insülin degludek, 1 uluslararası ünite insan insülinine, 1 ünite insülin glarjine (100 ünite/mL) ya da 1 ünite insülin detemire karşılık gelir.

Tip 2 diyabet hastalarında TRESİBA® FlexTouch® tek başına ya da oral antidiyabetik tıbbi ürünler, GLP-1 reseptör agonistleri ve bolus insülin ile kombinasyon halinde uygulanabilir (Bkz. bölüm 5.1).

Tip 1 diyabette TRESİBA® FlexTouch®, öğün zamanı insülin gerekliliklerinin karşılanabilmesi için kısa etkili/hızlı etkili insülin ile kombine edilmelidir.

TRESİBA® FlexTouch® dozu, hastanın bireysel ihtiyaçlarına uygun olarak ayarlanmalıdır. Açlık plazma glukoz düzeyi esas alınarak yapılacak doz ayarlaması ile glisemik kontrolün optimize edilmesi önerilir.

Hastanın fiziksel aktivitelerinde artış olursa, olağan diyetinde değişiklik olursa ya da eş zamanlı bir hastalık sırasında dozun ayarlanması gerekebilir.

TRESİBA® FlexTouch® 100 ünite/mL ve TRESİBA® FlexTouch® 200 ünite/mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

TRESİBA® FlexTouch® iki yitilik halinde mevcuttur. İkisinde de gereken doz üniteler halinde uygulanır. Ancak doz adımları iki TRESİBA® FlexTouch® yitiliği arasında farklılık göstermektedir.

TRESİBA® FlexTouch® 100 ünite/mL ile 1 ünitelik adımlarla her enjeksiyonda 1-80 ünitelik doz uygulanabilmektedir.

TRESİBA® FlexTouch® 200 ünite/mL ile 2 ünitelik adımlarla her enjeksiyonda 2-160 ünitelik doz uygulanabilmektedir. Doz, 100 ünite/mL bazal insülin ürünlerinin hacminin yarısı olarak sağlanır.

Doz göstergesinde yitiliğe bağlı olmaksızın ünite sayısı gösterilir ve hasta yeni bir yitiliğe geçirilirken hiçbir doz dönüştürmesi yapılmamalıdır.

Uygulama zamanında esneklik

Günün aynı saatinde uygulamanın mümkün olmadığı durumlarda TRESİBA® FlexTouch®, insülin uygulamasının zamanlamasında esneklik olanağı sunmaktadır (Bkz. bölüm 5.1). Enjeksiyonlar arasında her zaman en az 8 saatlik bir aralık olması sağlanmalıdır. TRESİBA® FlexTouch®'ın çocuk ve adölesanlarda uygulama zamanında esneklik ile ilgili klinik deneyimi bulunmamaktadır.

Bir dozu almayı unutan hastalara, unuttuklarını fark ettiklerinde dozu almaları ve ardından her zamanki gibi günde bir doz şemasına devam etmeleri önerilir.

Tedaviye başlama

Tip 2 diyabet hastaları
Önerilen günlük başlangıç dozu 10 ünite olup bunun ardından bireysel doz ayarlamaları yapılmalıdır.

Tip 1 diyabet hastaları
TRESİBA® FlexTouch®, günde bir kez, öğün zamanı insülin ile birlikte kullanılmalı ve takiben doz bireysel ihtiyaçlara göre ayarlanmalıdır.

Diğer insülin tıbbi ürünlerinden geçiş

Geçiş sırasında ve geçişten sonraki haftalarda yakın glukoz izlemi önerilmektedir. Eş zamanlı kullanılan kısa etkili veya hızlı etkili insülinlerin veya diğer eş zamanlı antidiyabetik tedavilerinin dozlarının ve uygulama zamanlarının ayarlanması gerekebilir.

Tip 2 diyabet hastaları
Günde bir kez bazal, bazal-bolus, hazır-karışım veya hastanın kendi karıştırdığı insülinlerle tedavi görmekte olan tip 2 diyabetli hastalarda bazal insülinden TRESİBA® FlexTouch®'a geçiş, önceki bazal insülin dozu esas alınarak "üniteye-ünite" şeklinde yapılabilir; takiben doz bireysel ihtiyaçlara göre ayarlanmalıdır.

Bireysel doz ayarlamalarını takiben önceki bazal insülin dozuna bağlı olarak % 20'lik bir doz azaltılması şu durumlarda düşünülmelidir;
- Günde iki kez bazal insülinden TRESİBA® FlexTouch®'a geçiş
- İnsülin glarjinden (300 ünite/mL) TRESİBA® FlexTouch®'a geçiş

Tip 1 diyabet hastaları

Glisemik cevaba bağlı olarak bireysel doz ayarlamalarını takiben tip 1 diyabet hastaları için önceki bazal insülin dozuna veya sürekli subkutan insülin infüzyon rejiminin bazal bileşenine bağlı olarak % 20'lik bir doz azaltılması düşünülmelidir.

Tip 2 diyabet hastalarında TRESİBA® FlexTouch®'ın GLP-1 reseptör agonistleri ile birlikte kullanımı

GLP-1 reseptör agonistleri tedavisine TRESİBA® FlexTouch® eklenirken, önerilen günlük başlangıç dozu 10 ünite olup bunun ardından bireysel doz ayarlamaları yapılmalıdır.

TRESİBA® FlexTouch® tedavisine GLP-1 reseptör agonistleri eklenirken, hipoglisemi riskini en aza indirmek için TRESİBA® FlexTouch® dozunun %20'ye kadar azaltılması önerilir. Sonrasında, doz bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

Sadece subkütan (deri altına) uygulama içindir.

Şiddetli hipoglisemiye yol açabileceğinden TRESİBA® FlexTouch® intravenöz (ven içine) uygulanmamalıdır.

Emilimde değişikliğe neden olabileceğinden TRESİBA® FlexTouch® intramusküler (kas içine) uygulanmamalıdır.

TRESİBA® FlexTouch® insülin infüzyon pompalarında kullanılmamalıdır.

TRESİBA®, kullanıma hazır kalemin içerisindeki kartuştan şırınga vasıtası ile çekilmemelidir

(Bkz. bölüm 4.4).
TRESİBA® FlexTouch® uyluk, üst kol ya da karın duvarına subkütan (deri altına) enjeksiyon ile uygulanır. Lipodistrofi ve kutanöz amiloidoz riskini azaltmak amacıyla enjeksiyon yerleri aynı bölge içinde sürekli değiştirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Hastalar her zaman yeni bir iğne ucu kullanmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Tekrar kullanılan insulin kalemi iğne uçları tıkanmış iğne riskini arttırır, bu durum az/fazla dozlamaya sebep olabilir. Tıkanmış iğne durumunda, hastalar kullanma talimatı sonunda yer alan kullanım kılavuzunda belirtilen uyarıları takip etmelidir (Bkz. bölüm 6.6).

TRESİBA® FlexTouch®, NovoFine® ya da NovoTwist® enjeksiyon iğneleri ile uygulanmak üzere tasarlanmış olan kullanıma hazır bir kalem (FlexTouch®) içinde sunulmaktadır. 200 ünite/mL'lik kullanıma hazır kalem ile 2'şer ünitelik artışlarla tek enjeksiyonda 2-160 ünite uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

TRESİBA® FlexTouch®, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir. Glukoz monitörizasyonu yoğunlaştırılmalıdır ve insülin dozu bireysel olarak ayarlanmalıdır (Bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Bu tıbbi ürünün 1 yaş altı çocuklarda kullanımı ile ilgili klinik deneyim yoktur. TRESİBA® FlexTouch® adölesanlarda ve 1 yaşından itibaren çocuklarda kullanılabilir (Bkz. bölüm 5.1). Bazal insülinden TRESİBA® FlexTouch®'a geçilirken, hipoglisemi riskini en aza indirmek için bazal ve bolus insülinin dozunun azaltılmasının bireysel bazda değerlendirilmesi gerekir (Bkz. bölüm 4.4).

Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

TRESİBA® FlexTouch® yaşlılarda kullanılabilir. Glukoz monitörizasyonu yoğunlaştırılmalıdır ve insülin dozu bireysel olarak ayarlanmalıdır (Bkz. bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipoglisemi

Öğün atlanması veya planlanmamış ağır fiziksel egzersizler hipoglisemiye neden olabilir.

İnsülin ihtiyacına göre insülin dozu çok yüksekse hipoglisemi ortaya çıkabilir (Bkz. bölüm 4.5, 4.8 ve 4.9).

Çocuklarda, hipoglisemi riskini en aza indirmek için, insülin dozlarının (özellikle bazal-bolus rejimlerde) besin alımı ve fiziksel aktivitelere göre ayarlanmasına dikkat edilmelidir.

Kan glukoz kontrolünde büyük ölçüde düzelme sağlanmış olan hastalarda (ör. yoğun insülin tedavisi ile) hipogliseminin alışılagelmiş uyarıcı semptomlarında değişiklik olabileceğinden, hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir. Uzun süredir diyabet olan hastalarda hipogliseminin alışılagelmiş uyarıcı semptomları kaybolabilir.

Eşlik eden başka hastalıklar, özellikle enfeksiyonlar ve ateş, genellikle hastanın insülin gereksinimini artırır. Adrenal, hipofiz veya tiroid bezini etkileyen veya diyabete eşlik eden böbrek ve karaciğer hastalıkları insülin dozunda değişiklikler gerektirebilir.

Diğer bazal insülin ürünlerinde olduğu gibi TRESİBA® FlexTouch®'ın uzun süreli etkisi, hipogliseminin düzelme süresini geciktirebilir.

Hiperglisemi

Şiddetli hipergliseminin söz konusu olduğu durumlarda hızlı etkili insülin uygulanması önerilir.

İnsülin ihtiyacı olan hastalarda yetersiz dozlama ve/veya tedavinin kesilmesi, hiperglisemiye ve potansiyel olarak diyabetik ketoasidoza yol açabilir. Ayrıca, özellikle enfeksiyonlar olmak üzere eş zamanlı hastalıklar, hiperglisemiye yol açabilir ve böylelikle insülin gereksiniminde artışa neden olabilir.

Hipergliseminin ilk semptomları genellikle saatler veya günler içinde aşamalı olarak ortaya çıkar. Bu semptomlar; susuzluk, sık idrara çıkma, bulantı, kusma, uyuşukluk, deride kızarıklık ve kuruluk, ağız kuruluğu, iştah kaybı ve ayrıca nefeste aseton kokusudur. Tip 1 diyabette tedavi edilmeyen hiperglisemi durumları ölümle sonuçlanabilen diyabetik ketoasidoza neden olabilir.

Diğer insülin tıbbi ürünlerinden geçiş

Hastanın yeni bir tip, marka veya üreticisi farklı bir insüline geçişi tıbbi denetim altında yapılmalıdır ve bu durum dozlamada değişiklik gerektirebilir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Hastalara, lipodistrofi ve kutanöz amiloidoz gelişme riskini azaltmak için enjeksiyon bölgesini sürekli rotasyona tabi tutmaları konusunda talimat verilmelidir. Bu reaksiyonların görüldüğü bölgelerde insülin enjeksiyonlarını takiben gecikmiş insülin emilimi ve kötüleşmiş glisemik kontrol riski vardır. Enjeksiyon yerinde ani değişiklik yapıp, ciltte etkilenmemiş bir bölgeye enjeksiyon yapmanın hipoglisemiye neden olduğu bildirilmiştir. Enjeksiyon yerinde etkilenen bir bölgeden etkilenmeyen bir bölgeye değişiklik yapıldıktan sonra kan şekerinin izlenmesi önerilir ve antidiyabetik ilaçların doz ayarlaması düşünülebilir.

Pioglitazon ve insülin tıbbi ürünlerinin kombinasyonu

Özellikle kalp yetmezliği gelişimi riski yüksek olan hastalarda, pioglitazon ile insülin kombinasyon halinde kullanıldığında, kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Pioglitazon ve

TRESİBA® FlexTouch® kombinasyonu ile tedavi düşünülüyorsa, bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Bu kombinasyon kullanılacaksa hastalar kalp yetmezliği belirti ve semptomları, kilo artışı ve ödem açısından izlenmelidir. Kardiyak semptomlarda herhangi bir kötüleşme olduğunda pioglitazon kesilmelidir.

Göz bozukluğu

İnsülin tedavisinin yoğunlaştırılması ve glisemik kontroldeki ani düzelme, diyabetik retinopatide geçici kötüleşmeye neden olabilir; diğer yandan, glisemik kontrolde uzun süreli düzelme ise diyabetik retinopatinin ilerleme riskini azaltır.

İlaç uygulama hatalarından kaçınma

TRESİBA® FlexTouch® ile diğer insülin ürünlerinin veya TRESİBA® FlexTouch®'ın iki farklı yitiliğinin kendi aralarında yanlışlıkla karıştırılmasını önlemek üzere hastalara, her enjeksiyon öncesinde her zaman insülin etiketini kontrol etmeleri tavsiye edilmelidir.

Hastalar, kalem üzerindeki doz göstergesinde bulunan sayısal birimleri, bakarak teyit etmelidir. Bu nedenle, hastaların enjeksiyonu kendi kendilerine uygulayabilmeleri açısından, kalem üzerindeki doz göstergesini okuyabilmeleri bir gerekliliktir. Kör ya da görme bozuklukları olan hastalara her zaman, görmesi yeterli ve insülin enjeksiyon sistemini kullanma konusunda eğitimli bir diğer kişiden yardım almaları tavsiye edilmelidir.

Hatalı dozlama ve olası yüksek dozdan kaçınmak için hastalar ve sağlık mesleği mensupları, kullanıma hazır kalemin içerisindeki kartuştan tıbbi ürünü çekmek için asla şırınga kullanmamalıdır.

Tıkanmış iğne durumunda, hastalar kullanma talimatı sonunda yer alan kullanım kılavuzunda belirtilen uyarıları takip etmelidir (Bkz. bölüm 6.6).

İnsülin antikorları

İnsülin uygulaması, insülin antikorlarının oluşmasına neden olabilir. Nadir durumlarda bu insülin antikorlarının varlığı, hiperglisemi veya hipoglisemiye eğilimin önlenmesi için insülin dozunun ayarlanmasını gerektirebilir.

Hipokalemi

İnsülin degludek dahil tüm insülin ilaçları, ekstraselülerden intraselüler boşluğa potasyum geçişine neden olarak hipokalemiye yol açar. Tedavi edilmeyen hipokalemi, solunum felcine, ventriküler aritmiye ve ölüme neden olabilir. Hipokalemi riski olan hastalarda (örn. potasyum düşürücü ilaçlar kullanan hastalar, serum potasyum konsantrasyonuna duyarlı ilaçlar alan hastalar) potasyum düzeyleri izlenmelidir.

Takip edilebilirlik
Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Bu tıbbi ürün her "doz"unda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bazı ilaçların glukoz metabolizması ile etkileşime girdiği bilinmektedir.

Aşağıdaki maddeler insülin ihtiyacını azaltabilir:

Oral antidiyabetik tıbbi ürünler, GLP-1 reseptör agonistleri, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOİ), beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, salisilatlar, anabolik steroidler ve sülfonamidler.

Aşağıdaki maddeler insülin ihtiyacını artırabilir:

Oral kontraseptifler, tiyazidler, glukokortikoidler, tiroid hormonları, sempatomimetikler, büyüme hormonu ve danazol.

Beta blokerler hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilirler.

Oktreotid/lanreotid insülin ihtiyacını artırabilir ya da azaltabilir.

Alkol insülinin hipoglisemik etkisini güçlendirebilir ya da düşürebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
TRESİBA® FlexTouch®'ın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıldığında potansiyel gebelikleri etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir.

Gebelik dönemi
TRESİBA® FlexTouch®'ın diyabetli gebe kadınlarda kullanımı, girişimsel bir çalışmada araştırılmıştır (Bkz. bölüm 5.1). Gebe kadınlardaki makul miktarda klinik çalışma ve pazarlama sonrası veriler (400'den fazla gebelik sonucu), herhangi bir malformatif veya feto/neonatal toksisite göstermemektedir. Hayvan üreme çalışmaları, insülin degludek ve insan insülini arasında embriyotoksisite ve teratojenisite açısından herhangi bir fark ortaya koymamıştır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

TRESİBA® FlexTouch® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Klinik olarak ihtiyaç duyulursa, gebelik sırasında TRESİBA® FlexTouch® ile tedavi düşünülebilir.

Genel olarak, diyabetli gebe kadınların gebelikleri süresince ve gebe kalmayı planlama döneminde kan glukozunun yoğun şekilde takip edilmesi ve kontrolü önerilmektedir. İnsülin gereksinimi genellikle gebeliğin ilk trimesterinde azalmakta ve ardından ikinci ve üçüncü trimesterde artmaktadır. Doğum sonrasında insülin ihtiyacı genellikle gebelik öncesindeki değerlere hızla geri döner. Glikoz kontrolünün dikkatli bir şekilde izlenmesi ve insülin dozunun kişiye göre ayarlanması önerilir.

Laktasyon dönemi
Laktasyon döneminde TRESİBA® FlexTouch® kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur. Sıçanlarda insülin degludek süt ile atılmıştır; sütteki konsantrasyon, plazmadakinden düşük olmuştur.

İnsülin degludekin insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emzirilen yenidoğanda/ bebekte herhangi bir metabolik etki beklenmez.

Üreme yeteneği/Fertilite
İnsülin degludek ile gerçekleştirilen hayvan üreme çalışmaları, fertilite üzerinde herhangi bir advers etki ortaya koymamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bu tıbbi ürünün araç ve makine kullanımı yeteneği üzerindeki etkisi yoktur veya göz ardı edilebilir. Fakat hastanın konsantre olma ve reaksiyon gösterme becerisi hipogliseminin bir sonucu olarak bozulabilir. Bu durum, bu becerilerin özel önem gösterdiği koşullarda risk oluşturabilir (ör. araba sürme veya makine kullanma).

Hastalar araç kullanırken hipoglisemiden kaçınmak için gerekli önlemleri almaları konusunda uyarılmalıdır. Bu durum özellikle hipogliseminin uyarıcı semptomlarını daha az olarak fark eden veya hiç fark edemeyen kişiler için ya da sık sık hipoglisemi atağı geçiren hastalar için önemlidir. Bu gibi durumlarda araç kullanımın uygunluğu değerlendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Tedavi sırasında en sık bildirilen advers reaksiyon hipoglisemidir (Bkz. aşağıda ”Seçili advers reaksiyonların tanımı” bölümü).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Aşağıda listelenen advers ilaç reaksiyonları, klinik çalışma verilerine dayanmaktadır ve MedDRA Sistem Organ Sınıfına göre sınıflandırılmıştır. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmaktadır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (≤1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Advers Etki

Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek	Aşırı duyarlılık Ürtiker
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	Hipoglisemi
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan	Lipodistrofi
	Bilinmiyor	Kutanöz amiloidoz*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları
	Yaygın olmayan	Periferik ödem

*Pazarlama sonrası kaynaklardan elde edilen advers reaksiyon.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Bağışıklık sistemi hastalıkları
İnsülin preparatları ile alerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilir. İnsüline ya da yardımcı maddelere karşı gelişen ani tip alerjik reaksiyonlar potansiyel olarak yaşamı tehdit edici olabilir.

TRESİBA® FlexTouch® ile aşırı duyarlılık (dil ve dudaklarda şişme, diyare, bulantı, yorgunluk ve kaşınma ile kendini gösterir) ve ürtiker seyrek olarak bildirilmiştir.

Hipoglisemi
İnsülin dozu, insülin gereksiniminden çok yüksekse hipoglisemi oluşabilir. Şiddetli hipoglisemi, bilinç kaybı ve/veya konvülziyonlara neden olabilir ve beyin fonksiyonlarında geçici ya da kalıcı hasara, hatta ölüme neden olabilir. Hipoglisemi semptomları genellikle birdenbire ortaya çıkar. Bu semptomlar arasında soğuk terleme, soğuk solgun deri, halsizlik, sinirlilik veya titreme, endişe duygusu, olağan olmayan yorgunluk veya güçsüzlük, konfüzyon, konsantre olmada güçlük, uyuşukluk, aşırı açlık, görme değişiklikleri, baş ağrısı, bulantı ve çarpıntı yer alır.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Enjeksiyon bölgesinde lipodistrofi (lipohipertrofi ve lipoatrofiyi kapsayan) ve kutanöz amiloidoz oluşabilir ve lokal insülin absorpsiyonunu geciktirebilir. Belirli bir enjeksiyon alanı içerisinde enjeksiyon yerinin sürekli olarak değiştirilmesi, bu reaksiyonların gelişme riskini azaltabilir veya önleyebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları
TRESİBA® FlexTouch® ile tedavi edilen hastalarda enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (enjeksiyon bölgesinde hematom, ağrı, hemoraji, eritem, nodüller, şişlik, renk değişikliği, kaşıntı, sıcaklık hissi ve enjeksiyon bölgesinde kitle dahil) ortaya çıkmıştır. Bu reaksiyonlar genellikle hafif ve geçicidir ve normalde tedavi sürdürüldüğünde kaybolur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

TRESİBA® FlexTouch®, farmakokinetik özelliklerin araştırılması amacı ile çocuklara ve 18 yaşa kadar adölesanlara uygulanmıştır (Bkz. bölüm 5.2). Güvenliliği ve etkililiği 1 yaşından 18 yaşına kadar çocuklarda gerçekleştirilmiş uzun dönemli bir çalışmada gösterilmiştir.

Pediyatrik popülasyondaki advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddeti, genel diyabet popülasyonundaki deneyimlerden farklılık göstermemiştir (Bkz. bölüm 5.1).

Diğer özel popülasyonlar:

Klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayanarak, yaşlılarda ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda gözlenen advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddeti, genel popülasyona ait daha geniş deneyim ile herhangi bir farklılığa işaret etmemektedir.

Şüpheli advers reaks iyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsülin için spesifik olarak bir doz aşımı tanımlanamamaktadır; ancak hastaya ihtiyacı olandan daha yüksek doz verilmesi durumunda birbirini takip eden evreler halinde hipoglisemi gelişebilir:

- Hafif hipoglisemi atakları oral yoldan glukoz veya şeker içeren diğer ürünler alınarak tedavi edilebilir. Bu nedenle hastaların yanında her zaman glukoz içeren ürünler bulundurmaları önerilmektedir.
- Hastanın kendi kendini tedavi edemediği şiddetli hipoglisemi atakları, eğitimli bir kişi tarafından intramüsküler veya subkütan yolla glukagon verilerek (0.5 - 1 mg) veya bir sağlık mesleği mensubu tarafından intravenöz glukoz uygulanarak tedavi edilebilir. Hasta, glukagon enjeksiyonuna 10-15 dakika içinde yanıt vermezse, glukoz intravenöz yolla verilmelidir. Atağın tekrarının önlenmesi amacıyla hastanın bilinci yerine geldiğinde oral yolla karbonhidrat verilmesi önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar. Enjeksiyon için insülin ve analoglar, uzun etkili
ATC kodu: A10AE06

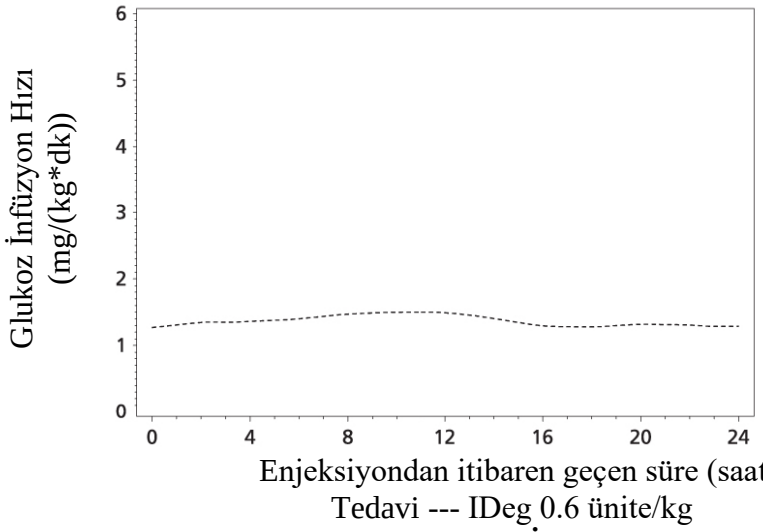
Etki mekanizması

İnsülin degludek insan insülin reseptörüne spesifik olarak bağlanır ve insan insülini ile aynı farmakolojik etkileri gösterir.

İnsülinin kan glukozunu düşürücü etkisi, insülinin kas ve yağ hücrelerine bağlanarak glukozun hücre içine girişini kolaylaştırmasına ve buna eş zamanlı olarak karaciğerden glukoz çıkışını inhibe etmesine bağlıdır.

Farmakodinamik etkiler

TRESİBA®, subkütan enjeksiyonu takiben çözünür çoklu heksamerler oluşturan, ve bunun sonucunda TRESİBA®'nın düz ve stabil glukoz düşürücü etkisini sağlayan, insülin degludekin dolaşıma sürekli ve yavaşça emildiği bir depo oluşturan bir bazal insülindir (Bkz. Şekil 1). Günde bir kez uygulama ile 24 saatlik dönem süresince TRESİBA®'nın glukoz düşürücü etkisi, insülin glarjinin aksine, ilk ve ikinci 12 saatler arasında eşit olarak dağılım göstermiştir ($EAA_{GİH,0\text{-}12s,KD}$ / $EAA_{GİH,toplam,KD}$ = 0.5).



Şekil 1 **Glukoz infüzyon hızı (GİH) profili, yuvarlatılmış, kararlı durum (KD) – Ortalama profil 0-24 saat – IDeg 100 ünite/mL 0.6 ünite/kg – Çalışma 1987**

TRESİBA®'nın etki süresi, terapötik doz aralığında 42 saatten uzundur.

Kararlı duruma doz uygulamasından 2-3 gün sonra ulaşılmaktadır.

Kararlı durumda 0-24 saatlik bir doz aralığı ($EAA_{GİH,\tau,SS}$) sırasında glikoz düşürücü etkideki günlük değişkenlik (varyasyon katsayısı olarak ifade edilir), insülin degludec için% 20'dir ve bu anlamlı insülin glarjinden daha düşük (100 birim / mL).

TRESİBA®'nın toplam glukoz düşürücü etkisi, artan dozlarla doğrusal olarak yükselmektedir.

İki ürünün aynı dozlarda uygulanmasını takiben, TRESİBA® FlexTouch® 100 ünite/mL ve 200 ünite/mL için toplam glukoz düşürücü etki karşılaştırılabilirdir.

Yaşlı ve daha genç erişkin gönüllüler arasında TRESİBA®'nın farmakodinamiğinde klinik olarak anlamlı fark yoktur.

Klinik etkililik ve güvenlilik

26 veya 52 hafta süreli 11 çok uluslu klinik çalışma, 4275 hastaya TRESİBA®'nın uygulandığı kontrollü, açık etiketli, randomize, paralel, hedefe yönelik tedavi amaçlı çalışmalar şeklinde yürütülmüştür (hastaların 1102'si tip 1 diyabet ve 3173'ü tip 2 diyabettir).

TRESİBA®'nın açık-etiketli çalışmalarında etkileri tip I diyabet hastalarında (Tablo 2), önceden insülin kullanmamış (tip 2 diyabette insülin tedavisine başlama, Tablo 3) ve

kullanmış olan kişilerde (tip 2 diyabette insülin tedavisini yoğunlaştırma, Tablo 4) gerek sabit gerekse esnek doz uygulama zamanları ile test edilmiştir (Tablo 5) ve HbA_{1c} değerinde çalışma başlangıcından sonuna kadarki azalmanın, tüm karşılaştırma ürünleri (insülin detemir ve insülin glarjin (100 ünite/mL)) ile karşılaştırıldığında eşit etkililikte olduğu teyit edilmiştir. HbA_{1c} değerindeki düzelmeler diğer insülin ürünleri ile karşılaştırıldığında eşdeğer iken, sitagliptin karşısında TRESİBA®, HbA_{1c} değerini düşürme açısından istatistiksel olarak üstün olmuştur (Tablo 4).

Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda 7 açık-etiketli "hedefe yönelik tedavi" çalışmasının prospektif olarak planlanmış meta-analizinde TRESİBA®, tedavi ile ortaya çıkan daha düşük sayıda doğrulanmış hipoglisemik epizot (tip 2 diyabette faydadan kaynaklanan, Bkz. Tablo 1) ve doğrulanmış nokturnal hipoglisemi epizotları açısından insülin glarjin (100 ünite/mL) (etikete göre uygulanmıştır) ile karşılaştırıldığında daha üstün bulunmuştur. İnsülin glarjine kıyasla TRESİBA® ile hipoglisemide azalma daha düşük ortalama FPG (açlık plazma glukozu) düzeylerinde elde edilmiştir.

Tablo 1 Hipoglisemi meta-analizi sonuçları

	Doğrulanmış hipoglisemi[a]	
Tahmini risk oranı (İnsülin degludek/İnsülin glarjin)	Toplam	Nokturnal
Tip 1 + Tip 2 diabetes mellitus (birleştirilmiş)	0.91*	0.74*
İdame dönemi[b]	0.84*	0.68*
Geriatrik hastalar ≥ 65 yaş	0.82	0.65*
Tip 1 diabetes mellitus	1.1	0.83
İdame dönemi[b]	1.02	0.75*
Tip 2 diabetes mellitus	0.83*	0.68*
İdame dönemi[b]	0.75*	0.62*
Önceden insülin kullanmamış hastalarda sadece bazal tedavi	0.83*	0.64*

* İstatistiksel olarak anlamlı

[a] Doğrulanmış hipoglisemi, < 3.1 mmol/L plazma glukoz düzeyleri ile doğrulanmış ataklar ya da hastanın üçüncü şahıs yardımına ihtiyaç duyması olarak tanımlanmıştır. Doğrulanmış nokturnal hipoglisemi, gece yarısı ile sabah 06:00 saatleri arasındaki ataklar olarak tanımlanmıştır.

[b] 16. haftadan itibaren ataklar

TRESİBA® ile uzun süreli tedavi sonrasında klinik olarak anlamlı bir insülin antikorları gelişimi olmamıştır.

Tablo 2 Tip 1 diabetes mellitus hastalarındaki açık-etiketli klinik çalışmalarının sonuçları

	52 haftalık tedavi		26 haftalık tedavi	
	TRESİBA[1]	**İnsülin glarjin (100 ünite/mL)[1]**	**TRESİBA[1]**	**İnsülin detemir[1]**
N	**472**	**157**	**302**	**153**
HbA_{1c} (%)				
Çalışma sonu	7.3	7.3	7.3	7.3
Ortalama fark	-0.4	-0.39	-0.73	-0.65
	Fark: -0.01 [-0.14; 0.11]		*Fark: -0.09[-0.23;0.05]*	
FPG (mmol/L)				

Çalışma sonu	7.8	8.3	7.3	8.9
Ortalama fark	-1.27	-1.39	-2.60	-0.62
	Fark: -0.33 [-1.03; 0.36]		*Fark: -1.66[-2.37; -0.95]*	
Hipoglisemi oranı (hasta maruziyet yılı başına)				
Şiddetli	0.21	0.16	0.31	0.39
Doğrulanmış [2]	42.54	40.18	45.83	45.69
	Oran: 1.07 [0.89;1.28]		*Oran: 0.98 [0.80;1.20]*	
Doğrulanmış nokturnal[2]	4.41	5.86	4.14	5.93
	Oran: 0.75 [0.59;0.96]		*Oran: 0.66 [0.49;0.88]*	

[1] Günde bir kez uygulama + öğün zamanı insülin gereklilikleri için insülin aspart

[2] Doğrulanmış hipoglisemi, < 3.1 mmol/L plazma glukoz düzeyleri ile doğrulanmış ataklar ya da hastanın üçüncü şahıs yardımına ihtiyaç duyması olarak tanımlanmıştır. Doğrulanmış nokturnal hipoglisemi, gece yarısı ile sabah 06:00 saatleri arasındaki ataklar olarak tanımlanmıştır.

Tablo 3 Önceden insülin kullanmamış tip 2 diabetes mellitus hastalarındaki açık-etiketli klinik çalışmaların sonuçları (insülin tedavisine başlama)

	52 haftalık tedavi		26 haftalık tedavi	
	TRESİBA[1]	**İnsülin glarjin (100 ünite/mL)[1]**	**TRESİBA[1]**	**İnsülin glarjin (100 ünite/mL)[1]**
N	**773**	**257**	**228**	**229**
HbA_{1c}(%)				
Çalışma sonu	7.1	7	7	6.9
Ortalama fark	-1.06	-1.19	-1.30	-1.32
	Fark: 0.09 [-0.04; 0.22]		*Fark: 0.04 [-0.11; 0.19]*	
FPG (mmol/L)				
Çalışma sonu	5.9	6.4	5.9	6.3
Ortalama fark	-3.76	-3.3	-3.7	-3.38
	Fark: -0.43 [-0.74; -0.13]		*Fark: -0.42 [-0.78; -0.06]*	
Hipoglisemi oranı (hasta maruziyet yılı başına)				
Şiddetli	0	0.02	0	0
Doğrulanmış [2]	1.52	1.85	1.22	1.42
	Oran: 0.82 [0.64;1.04]		*Oran: 0.86 [0.58;1.28]*	
Doğrulanmış nokturnal[2]	0.25	0.39	0.18	0.28
	Oran: 0.64 [0.42;0.98]		*Oran: 0.64 [0.3;1.37]*	

[1] Günde bir kez uygulama + metformin ± DPP-IV inhibitörü.

[2] Doğrulanmış hipoglisemi, < 3.1 mmol/L plazma glukoz düzeyleri ile doğrulanmış ataklar ya da hastanın üçüncü şahıs yardımına ihtiyaç duyması olarak tanımlanmıştır. Doğrulanmış nokturnal hipoglisemi, gece yarısı ile sabah 06:00 saatleri arasındaki ataklar olarak tanımlanmıştır.

Tablo 4 Tip 2 diabetes mellitus hastalarındaki açık-etiketli klinik çalışma sonuçları: sol – önceden bazal insülin kullananlar, sağ – önceden insülin kullanmamış hastalar

	52 haftalık tedavi		26 haftalık tedavi	
	TRESİBA[1]	**İnsülin glarjin (100 ünite/mL)[1]**	**TRESİBA[2]**	**Sitagliptin[2]**
N	**744**	**248**	**225**	**222**
HbA_{1c}(%)				
Çalışma sonu	7.1	7.1	7.2	7.7

Ortalama fark	-1.17	-1.29	-1.56	-1.22
	Fark: 0.08 [-0.05; 0.21]		*Fark: -0.43 [-0.61; -0.24]*	
FPG (mmol/L)				
Çalışma sonu	6.8	7.1	6.2	8.5
Ortalama fark	-2.44	-2.14	-3.22	-1.39
	Fark: -0.29 [-0.65; 0.06]		*Fark: -2.17 [-2.59; -1.74]*	
Hipoglisemi oranı (hasta maruziyet yılı başına)				
Şiddetli hipoglisemi	0.06	0.05	0.01	0
Doğrulanmış[3]	11.09	13.63	3.07	1.26
	Oran: 0.82 [0.69;0.99]		*Oran: 3.81 [2.4;6.05]*	
Doğrulanmış nokturnal[3]	1.39	1.84	0.52	0.3
	Oran: 0.75 [0.58;0.99]		*Oran: 1.93 [0.9;4.1]*	

[1] Günde bir kez uygulama + Öğün zamanı insülin gereklilikleri için insülin aspart ± metformin ± pioglitazon
[2] Günde bir kez uygulama ± metformin SU/glinid ± pioglitazon
[3] Doğrulanmış hipoglisemi, < 3.1 mmol/L plazma glukoz düzeyleri ile doğrulanmış ataklar ya da hastanın üçüncü şahıs yardımına ihtiyaç duyması olarak tanımlanmıştır. Doğrulanmış nokturnal hipoglisemi, gece yarısı ile sabah 06:00 saatleri arasındaki ataklar olarak tanımlanmıştır.

Tablo 5 Tip 2 diabetes mellitusta TRESİBA®'nın esnek dozlandığı bir açık-etiketli klinik çalışmanın sonuçları

	26 haftalık tedavi		
	TRESİBA[1]	**TRESİBA Flex[2]**	**İnsülin glarjin (100 ünite/mL)[3]**
N	**228**	**229**	**230**
HbA1c (%)			
Çalışma sonu	7.3	7.2	7.1
Ortalama fark	-1.07	-1.28	-1.26
	Fark: -0.13 [-0.29; 0.03][5]	*Fark: 0.04 [-0.12; 0.20]*	
FPG (mmol/L)			
Çalışma sonu	5.8	5.8	6.2
Başlangıçtan ortalama fark	-2.91	-3.15	-2.78
	Fark: -0.05 [-0.45; 0.35][5]	*Fark: -0.42 [-0.82; -0.02]*	
Hipoglisemi oranı (hasta maruziyet yılı başına)			
Şiddetli	0.02	0.02	0.02
Doğrulanmış[4]	3.63	3.64	3.48
	Oran: 1.10 [0.79;1.52][6]	*Oran: 1.03 [0.75;1.4]*	
Doğrulanmış nokturnal [4]	0.56	0.63	0.75
	Oran: 1.18 [0.66;2.12][6]	*Oran: 0.77 [0.44;1.35]*	

[1] Günde tek doz uygulama (ana akşam yemeği ile) + belirtilen oral antidiyabetik ajanlardan biri veya ikisi: SU, metformin veya DPP-4 inhibitörü.
[2] Günde tek doz esnek uygulama (dozlar arasında yaklaşık 8-40 saatlik aralık) + belirtilen oral antidiyabetik ajanlardan biri veya ikisi: SU, metformin veya DPP-4 inhibitörü.
[3] Günde tek doz uygulama + belirtilen oral antidiyabetik ajanlardan biri veya ikisi: SU, metformin veya DPP-4 inhibitörü.

[4] Doğrulanmış hipoglisemi, < 3.1 mmol/L plazma glukoz düzeyleri ile doğrulanmış ataklar ya da hastanın üçüncü şahıs yardımına ihtiyaç duyması olarak tanımlanmıştır. Doğrulanmış nokturnal hipoglisemi, gece yarısı ile sabah 06:00 saatleri arasındaki ataklar olarak tanımlanmıştır.
[5] Fark, TRESİBA Flex – TRESİBA içindir.
[6] Oran, TRESİBA Flex/TRESİBA içindir.

104 haftalık bir klinik çalışmada, TRESİBA® (insülin degludek) ve metformin kombinasyonu ile tedavi edilen tip 2 diyabet hastalarının %57'sinde HbA_{1c}<%7.0 hedefine ulaşılmıştır; geri kalan hastalar ise 26 hafta süreli bir açık etiket çalışma ile devam etmişlerdir ve liraglutid ya da tek doz insülin aspart (en büyük öğün ile) eklenecek şekilde randomize edilmişlerdir. İnsülin degludek+liraglutid kolunda, hipoglisemi riskini en aza indirmek için insülin dozu %20 oranında azaltılmıştır. Liraglutid eklenmesi HbA_{1c} (liraglutid için -%0.73 iken karşılaştırma kolunda -%0.4, tahmini ortalama değerler) ve vücut ağırlığında (-3.03'e karşı 0.72 kg, tahmini ortalama değerler) istatistiksel olarak önemli ölçüde daha büyük bir azalma ile sonuçlanmıştır. Hipoglisemik atakların oranı (hastanın maruz kaldığı yıl başına), liraglutid eklenmesi ile tek doz insülin aspart eklenmesine göre istatistiksel olarak önemli ölçüde daha azdır (1.0'a karşı 8.15; oran 0.13; %95 Güven Aralığı: 0.08 ila 0.21).

İlave olarak, 64 haftalık kontrollü, çift-kör, randomize, çaprazlama, "hedefe yönelik tedavi" olan iki çalışma, en az bir hipoglisemi risk faktörü olan ve tip 1 diabetes mellitus (501 hasta) veya tip 2 diabetes mellitus'lu (721 hasta) hastalarda yürütülmüştür. Hastalar, çaprazlamayı takiben ya TRESİBA® ya da insülin glarjin (100 ünite / mL) ile randomize edilmiştir. Çalışmalarda insülin glarjine (100 ünite/mL) kıyasla TRESİBA® tedavisi ile gelişen hipoglisemi oranı değerlendirilmiştir (bkz. Tablo 6).

Tablo 6 Tip 1 ve Tip 2 diabetes mellitusta çaprazlamalı, çift kör klinik çalışmaların sonuçları

	Tip 1 diabetes mellitus		**Tip 2 diabetes mellitus**	
	TRESİBA[1]	**Insulin glarjin (100 ünite/mL)[1]**	**TRESİBA[2]**	**Insulin glarjin (100 ünite/mL)[2]**
N	**501**		**721**	
HbA_{1c} (%)				
Başlangıç	7.6		7.6	
Çalışma sonu	6.9	6.9	7.1	7
FPG (mmol/L)				
Başlangıç	9.4		7.6	
Çalışma sonu	7.5	8.4	6.0	6.1
Şiddetli hipoglisemi oranı[3]				
İdame dönemi[4]	0.69	0.92	0.05	0.09
	Oran: 0.65 [0.48; 0.89]		*Oran: 0.54 [0.21; 1.42]*	
Şiddetli veya kan glikoz seviyesi ile doğrulanmış onaylı semptomatik hipoglisemi oranı[3,5]				
İdame dönemi[4]	22.01	24.63	1.86	2.65
	Oran: 0.89 [0.85; 0.94]		*Oran: 0.7 [0.61; 0.8]*	
Şiddetli veya kan glikoz seviyesi ile doğrulanmış semptomatik nokturnal hipoglisemi oranı[3,5]				
İdame dönemi[4]	2.77	4.29	0.55	0.94
	Oran: 0.64 [0.56; 0.73]		*Oran: 0.58 [0.46; 0.74]*	

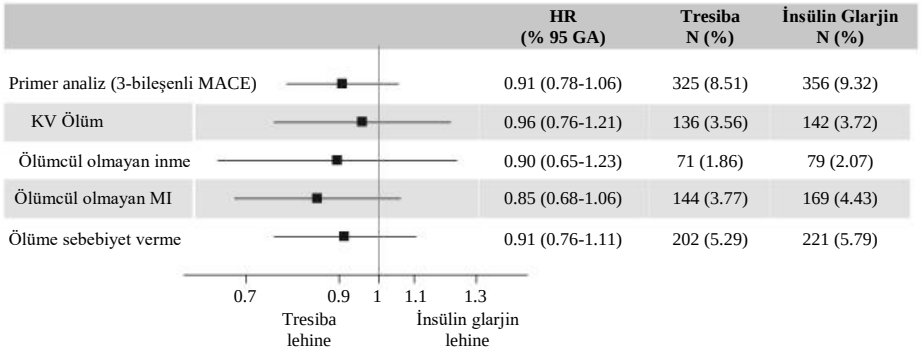
[1]Günde bir kez uygulama + öğün zamanı insülin gereklilikleri için insülin aspart
[2]Günde bir kez uygulama ± oral antidiyabetik ilaçlar (metformin, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü, alfa-glukozidaz inhibitörü, tiazolidindionlar ve sodyum-glukoz ko-transport-2 inhibitörü ile herhangi bir kombinasyon)
[3]Hasta maruziyet yılı başına
[4] Her bir tedavi periyodunda 16. haftadan itibaren ataklar
[5] Kan glikoz seviyesi ile doğrulanmış semptomatik hipoglisemi,, 3.1 mmol/L 'den daha az plazma glukoz düzeyleri ile doğrulanmış ataklar olarak tanımlanmıştır ve semptomlar hipoglisemi ile tutarlıdır. Doğrulanmış nokturnal hipoglisemi, gece yarısı ile sabah 06:00 saatleri arasındaki ataklar olarak tanımlanmıştır.

Kardiyovasküler değerlendirme

DEVOTE, yüksek kardiyovasküler olay riski altındaki tip 2 diabetes mellitus'lu 7,637 hastada TRESİBA®'nın kardiyovasküler güvenliliğini insülin glarjin (100 ünite/mL) ile karşılaştıran, ortalama 2 yıl süreyle devam eden randomize, çift-kör ve olaya-dayalı (event-driven) bir klinik çalışmadır. Primer analiz, randomizasyondan itibaren kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inme olarak tanımlanan 3 bileşenli majör kardiyovasküler advers olayın (MACE) ilk meydana geldiği zamana dek geçen süredir. Çalışma, TRESİBA®'yı insülin glarjinle kıyasladığında MACE'nin risk oranı için önceden belirlenmiş 1.3 risk marjını hariç tutmak amacıyla eşdeğerlik çalışması olarak tasarlanmıştır. TRESİBA®'nın insülin glarjin ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler güvenliliği doğrulanmıştır (HR 0.91 [0.78; 1.06]) (Şekil 2).

Alt grup analizlerinden elde edilen sonuçlar (örneğin, cinsiyet, diyabet süresi, KV risk grubu ve önceki insülin rejimi) primer analiz ile uyumlu olmuştur.

Şekil 2 DEVOTE çalışmasında 3-bileşenli MACE analizinin ve bireysel kardiyovasküler sonlanım noktalarının forest grafiği



N: Çalışma süresince ilk EAC onaylı olaya sahip kişi sayısı.
%: Randomize seçilen gönüllülerin sayısına bağlı olarak ilk EAC onaylı olaya sahip gönüllülerin yüzdesi
EAC: Olay yargılama komitesi
KV: Kardiyovasküler
MI: Miyokard enfarktüsü
GA: % 95 güven aralığı

Başlangıçta HbA1c her iki tedavi grubunda da %8.4 bulunmuştur ve 2 yıl sonra HbA1c TRESİBA® ve insülin glarjin için de %7.5 olmuştur. TRESİBA®, ciddi hipoglisemi olayların daha düşük oranda yaşanması ve ciddi hipoglisemi tecrübesi olan gönüllülerin daha düşük oranda bulunması açısından insülin glarjine kıyasla üstün bulunmuştur. Nokturnal ciddi hipoglisemi oranı, insülin glarjine kıyasla TRESİBA® için anlamlı ölçüde daha düşüktür.

Tablo 7 DEVOTE sonuçları

	TRESİBA[1]	**İnsülin glarjin (100 ünite/mL)**[1]
N	3,818	3,819
Hipoglisemi oranı (hasta maruziyet yılı başına)		
Şiddetli	3.7	6.25
	Oran: 0.6 [0.48; 0.76]	
Şiddetli nokturnal [2]	0.65	1.4
	Oran: 0.47 [0.31; 0.73]	
Hipoglisemili hastaların oranı (hasta yüzdesi)		
Şiddetli	4.9	6.6
	Olasılık oranı: 0.73 [0.6; 0.89]	

[1] Diyabet ve kardiyovasküler hastalık için standart tedaviye ek olarak
[2] Şiddetli nokturnal hipoglisemi, gece yarısı ile sabah 06:00 saatleri arasındaki ataklar olarak tanımlanmıştır.

Hamilelik
TRESİBA®, Tip 1 diyabetli gebe kadınların, her ikisi de öğün zamanı insülini olarak insülin aspart ile kombinasyon halinde olmak üzere, bazal insülin olarak TRESİBA® (92 kadın) veya insülin detemir (96 kadın) ile bazal-bolus tedavi rejimi kapsamında tedavi edildiği açık etiketli, randomize, aktif kontrollü bir klinik çalışmada (EXPECT) incelenmiştir.

TRESİBA®, 16. gebelik haftasından sonra doğumdan önce planlanan son HbA1c vizitinde HbA1c ile ölçüldüğünde insülin detemir ile eşit etkili olmuştur. Ayrıca, gebelik sırasında glisemik kontrol (HbA1c, FPG ve PPG'de değişiklik) için tedavi grupları arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir.

TRESİBA® ve insülin detemir arasında şu maternal güvenlilik sonlanım noktaları açısından klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir: Hipoglisemi, erken doğum ve gebelik sırasındaki advers olaylar. TRESİBA® ile tedavi edilen 12 gönüllüde (%13.2) ve insülin detemir ile tedavi edilen 7 gönüllüde (%7.4) preeklampsi bildirilmiştir. TRESİBA® ile tedavi edilen 23 gönüllüde (%25.3) ve insülin detemir ile tedavi edilen 15 gönüllüde (%16.0) planlanmayan sezaryen bildirilmiştir. Her iki grupta da bildirilen yan etkilerin çoğu ciddi değildir, hafif şiddettedir, çalışma ürünüyle ilgili olmaları olası değildir ve sonucu "iyileşti/düzeldi" şeklinde olmuştur. Çalışmada randomize edilen gönüllülerde herhangi bir ölüm bildirilmemiştir.

Perinatal veya neonatal ölüm bildirilmemiştir. TRESİBA® ve insülin detemir arasında gebelik sonlanım noktaları (erken fetal ölüm, majör anormalliklerin varlığı, neonatal hipoglisemi, perinatal mortalite, neonatal mortalite, fetal makrozomi, gestasyonel yaşa göre büyük olma ve doğumdan sonra 30 gün içinde bebekte advers olaylar) açısından klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
TRESİBA®'nın etkililiği ve güvenliliği, tip 1 diyabetli çocuklar ve adölesanlarda gerçekleştirilen 1:1 randomize kontrollü klinik çalışmalarda 26 hafta süresince (n=350) araştırılmıştır, bunu 26-haftalık (n=280) bir uzatma dönemi takip etmiştir. TRESİBA® kolundaki hastalar 1-5 yaş arası 43 çocuğu, 6-11 yaş arası 70 çocuğu ve 12-17 yaş arası 61 adölesanı kapsamıştır. Günde bir kere alınan TRESİBA® dozu ile, günde bir ya da iki kere uygulanan insülin detemire göre, 52. haftada HbA_{1c}'de benzer düşüşler, açlık plazma

glukozunda ise başlangıca göre daha yüksek düşüş gözlenmiştir. Bu değerlere, insülin detemir ile karşılaştırıldığında, TRESİBA®'nın %30 daha düşük günlük dozları ile ulaşılmıştır. Şiddetli hipoglisemi (Uluslararası Çocuk ve Adölesan Diyabet Derneği ISPAD tanımı; 0.51'e karşı 0.33), doğrulanmış hipoglisemi (57.71'e karşı 54.05) ve nokturnal doğrulanmış hipoglisemi (6.03'e karşı 7.60) oranları (hastanın maruz kaldığı yıl başına vaka sayısı), TRESİBA® için insülin detemir ile karşılaştırılabilirdir. Her iki tedavi kolunda, 6-11 yaş arası çocuklar, diğer yaş gruplarına göre sayısal olarak daha yüksek oranda doğrulanmış hipoglisemi yaşamıştır. TRESİBA® kolundaki 6-11 yaş arası çocuklarda şiddetli hipogliseminin sayısal olarak daha yüksek oranda olduğu gözlenmiştir. Ketozisle birlikte hiperglisemik atak oranı, insülin detemir ile karşılaştırıldığında TRESİBA® ile anlamlı derecede düşük bulunmuştur (1.09'a karşı 0.68). TRESİBA® ile, advers olaylar ya da standart güvenlilik parametreleri açısından herhangi bir güvenlilik sorunu tanımlanmamıştır. Antikor gelişiminin seyrek olduğu ve herhangi bir klinik etkisinin bulunmadığı görülmüştür. Tip 2 diyabetli adölesan hastalar için etkililik ve güvenlilik verileri, tip 1 diyabetli adölesan ve erişkin hastalar ile tip 2 diyabetli erişkin hastalara ait verilerden ekstrapole edilmiştir. Sonuçlar, TRESİBA®'nın tip 2 diyabetli adölesan hastalarda kullanımını desteklemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Subkütan enjeksiyondan sonra çözünür ve stabil çoklu hekzamerler oluşturularak subkütan dokuda insülin deposu sağlanır. İnsülin degludek monomerleri aşamalı olarak çoklu heksamerlerden ayrılarak dolaşıma yavaş ve sürekli insülin degludek salımını sağlar.

Günlük TRESİBA® uygulamasından 2-3 gün sonra kararlı durum serum konsantrasyonuna ulaşılır.

Günde bir uygulama ile 24 saat süresince insülin degludeke maruziyet, ilk ve ikinci 12 saat arasında eşit dağılmıştır. $EAA_{IDeg,0\text{-}12s,KD}$ ile $EAA_{IDeg,\tau,KD}$ arasındaki oran 0.5 olmuştur.

Dağılım:
İnsülin degludekin serum albüminine afinitesi, insan plazmasında >%99 oranında bir plazma protein bağlanmasına karşılık gelmektedir.

Biyotransformasyon:
İnsülin degludekin bozunması insan insülinine benzerdir; oluşan tüm metabolitleri inaktiftir.

Eliminasyon:
Subkütan uygulama sonrasında TRESİBA®'nın yarılanma ömrü, subkütan dokudan absorpsiyon hızı ile belirlenir. TRESİBA®'nın yarılanma ömrü dozdan bağımsız olarak yaklaşık 25 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Terapötik doz aralığında subkütan uygulamadan sonra toplam maruziyette doz oransallığı gözlenmiştir. Doğrudan karşılaştırmada TRESİBA® FlexTouch® 100 U/mL ve TRESİBA® FlexTouch® 200 U/mL için biyoeşdeğerlik gereklilikleri karşılanmaktadır ($EAA_{IDeg,\tau,KD}$ ve $C_{maks,\ IDeg,KD}$).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:
TRESİBA®'nın farmakokinetik özelliklerinde cinsiyet farkı bulunmamaktadır.

Yaşlılar, ırk, böbrek ve karaciğer yetmezliği:
Yaşlı ve daha genç erişkin hastalar arasında, ırklar arasında ya da sağlıklı gönüllüler ile böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalar arasında insülin degludekin farmakokinetiğinde herhangi bir fark bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda (1-11 yaş) ve adölesanlarda (12-18 yaş) insülin degludekin farmakokinetik özelliklerinin, kararlı durumda tip 1 diyabetli erişkinler ile karşılaştırabilir olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, tek dozdan sonraki toplam maruziyet, tip 1 diyabetli erişkinler ile karşılaştırıldığında, çocuklarda ve adölesanlarda daha yüksek olmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayanan klinik dışı veriler insanlar için herhangi bir güvenlilik sorunu ortaya koymamıştır.

İnsülin degludekin mitojenik potensinin metabolik potensine oranı, insan insülini ile benzerdir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Gliserol
Metakrezol
Fenol
Çinko asetat
Hidroklorik asit (pH ayarı için)
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün başka herhangi bir ürünle karıştırılmamalıdır.

TRESİBA® FlexTouch®'a ilave edilen maddeler, insülin degludekin bozunmasına neden olabilir.

TRESİBA® FlexTouch® infüzyon sıvılarına karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

30 ay.

İlk kez açılmasını takiben veya yedek olarak taşınırken, bu tıbbi ürün en fazla 8 hafta süreyle saklanabilir. 30°C'nin üzerinde saklanmamalıdır. Buzdolabında saklanabilir (2°C - 8°C). Işıktan korumak için kapak, kaleme takılı tutulmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

İlk kullanımdan önce:
Buzdolabında saklanmalıdır (2°C - 8°C). Dondurulmamalıdır. Dondurucu kısmın uzağında saklanmalıdır.

Işıktan korumak için kapak, kaleme takılı tutulmalıdır.

Tıbbi ürünün ilk açılmasından sonraki saklama koşulları için, bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kullanıma hazır çoklu dozlu, kullandıktan sonra atılabilen polipropilenden yapılmış kalem içerisinde piston (halobutil) ve ince bir tabaka kauçuk ile kaplanmış tıpalı (halobutil/poliizopren) kartuş (tip 1 cam) içinde 3 mL çözelti.

1, 2, 3 ve 6 (çoklu paket; 3'lü iki paket) kullanıma hazır kalem içeren ambalaj boyutları.

Tüm ambalaj boyutları piyasada mevcut olmayabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanıma hazır kalem (FlexTouch®) sadece bir kişinin kullanımı içindir. Kullanıma hazır kalem tekrar doldurulmamalıdır.

Eğer çözelti, berrak ve renksiz görünümde değilse TRESİBA® FlexTouch® kullanılmamalıdır.

Dondurulmuş TRESİBA® FlexTouch® kullanılmamalıdır.

Her kullanımdan önce yeni bir iğne ucu takılmalıdır. İğne uçları tekrar kullanılmamalıdır. Hasta her enjeksiyondan sonra iğne ucunu atmalıdır.

Tıkanmış iğne durumunda, hastalar kullanma talimatı sonunda yer alan kullanım kılavuzunda belirtilen uyarıları takip etmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" gerekliliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanıma yönelik ayrıntılı bilgi için, Kullanma Talimatı'na bakınız.

TRESİBA® FlexTouch® kullanıma hazır kalemin 2 ayrı doz formu vardır. "TRESİBA® FlexTouch® 100 U/mL" veya "TRESİBA® FlexTouch® 200 U/mL" ifadeleri kalem etiketi ve kutunun üzerinde açık bir şekilde gösterilmiştir.

TRESİBA® FlexTouch® 200 U/mL'nin kutu ve etiketi koyu yeşil renklidir, formülasyon yitiliği kırmızı bir kutucuk içerisinde belirtilmiştir

Kullanıma hazır kalem (FlexTouch®), 8 mm uzunluğa kadar NovoFine®/NovoTwist® iğne uçları ile kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

2 ünitelik artışlarla 2-160 ünite enjeksiyon yapabilir. Kullanıma hazır kalem ile birlikte verilen ayrıntılı kullanma talimatlarına uyulmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.
Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat:7
34335 Etiler – İstanbul Türkiye
Tel: 0 212 385 40 40
Faks: 0 212 282 21 20

8. RUHSAT NUMARASI

2016/653

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.09.2016
Ruhsat yenileme tarihi: 25.08.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ