

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RYZODEG® FlexTouch® 100 U/mL SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İnsülin degludek/insülin aspart

100 ünite/mL insülin degludek/insülin aspart* (70/30 oranında) içerir (2.56 mg insülin degludek ve 1.05 mg insülin asparta eşdeğer).

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

Bir kullanıma hazır kalem, 3 mL çözelti içinde 300 ünite insülin degludek/insülin aspart içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür

0.58 mg/mL

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

RYZODEG erişkinlerde diabetes mellitus tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

RYZODEG, bazal insülin degludek ve hızlı etkili prandiyal insülin aspart içeren bir çözünür insülin ürünüdür.

RYZODEG, günde bir veya iki kez ana öğünle/öğünlerle birlikte uygulanabilir. Günlük tek doz uygulama halinde, hastanın ihtiyacına göre , dozun en büyük öğün ile uygulanması koşuluyla, uygulama zamanı değiştirilebilir.

RYZODEG de dahil olmak üzere insülin analoglarının potensi, ünite (U) şeklinde ifade edilir. Bir (1) ünite (U) RYZODEG, 1 uluslararası ünite (IU) insan insülinine, 1 ünite insülin glarjine, 1 ünite insülin detemire ya da 1 ünite bifazik insülin asparta karşılık gelir.

Tip 2 diyabet hastalarında RYZODEG tek başına, oral anti-diyabetik tıbbi ürünler ile kombinasyon halinde, ve bolus insülin ile kombinasyon halinde uygulanabilir (Bkz. bölüm 5.1).

Tip 1 diyabette RYZODEG, diğer öğünlerde kullanılabilen kısa etkili/hızlı etkili insülin ile kombine edilir.

RYZODEG dozu, hastanın kişisel ihtiyaçlarına uygun olarak ayarlanmalıdır. Doz ayarlamalarının açlık plazma glukoz ölçümleri temel alınarak yapılması önerilmektedir.

Tüm insülin ürünlerinde olduğu gibi, şayet hastanın fiziksel aktivitelerinde artış olursa, olağan diyetinde değişiklik olursa ya da eş zamanlı bir hastalık sırasında dozun ayarlanması gerekebilir.

Uygulama zamanında esneklik

RYZODEG, dozlar ana öğünle/öğünlerle uygulandığı sürece, insülin uygulamasının zamanlamasında esneklik olanağı sunmaktadır.

Bir RYZODEG dozu atlandığında hasta, atlanan dozu o günün bir sonraki ana öğünü ile alıp daha sonra normal doz programına devam edebilir. Hastalar, atlanan bir dozu telafi etmek için ekstra doz almamalıdır.

Tedaviye başlama

Tip 2 diyabet hastaları

Önerilen günlük toplam başlangıç dozu öğünle/öğünlerle birlikte 10 ünite olup takiben bireysel doz ayarlamaları yapılmalıdır.

Tip 1 diyabet hastaları

RYZODEG'in önerilen başlangıç dozu, toplam günlük insülin ihtiyacının %60-70'idir. RYZODEG günde bir kez öğün zamanında kısa/hızlı etkili insülin ile kombinasyon halinde kullanılmalı ve takiben diğer öğünlerde 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 zamanlarının ayarlanması gerekebilir.

Tip 2 diyabet hastaları

Günde bir kere bazal veya hazır karışım insülininden geçiş yapan hastalarda, hastanın önceki toplam günlük insülin dozu ile aynı toplam insülin dozunda “üniteye ünite” günde bir kez RYZODEG kullanılabilir.

Günde bir kereden fazla alınan bazal veya hazır karışım insülininden geçiş yapan hastalarda, hastanın önceki toplam günlük insülin dozu ile aynı toplam insülin dozunda “üniteye ünite” günde iki kez RYZODEG kullanılabilir.

Bazal/bolus insülin tedavisinden RYZODEG’e geçiş yapan hastalarda dozun bireysel ihtiyaca göre dönüştürülmesi gerekir. Genellikle bazal insülin ünite değerleri aynı olacak şekilde RYZODEG tedavisi başlatılır.

Tip 1 diyabet hastaları

RYZODEG’in önerilen başlangıç dozu, toplam günlük insülin ihtiyacının %60-70’i olup diğer öğünlerde kısa/hızlı etkili insülin ile kombinasyon yapılır, takiben doz bireysel ihtiyaçlara göre ayarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

RYZODEG sadece subkütan (deri altına) uygulama içindir.

Şiddetli hipoglisemiye yol açabileceğinden RYZODEG intravenöz (ven içine) uygulanmamalıdır.

Emilimde değişikliğe neden olabileceğinden RYZODEG intramüsküler (kas içine) uygulanmamalıdır.

RYZODEG insülin infüzyon pompalarında kullanılmamalıdır.

RYZODEG karın duvarı, üst kol veya uyluk bölgelerine subkütan (deri altına) enjeksiyon ile uygulanır. Lipodistrofi riskini azaltmak amacıyla enjeksiyon yerleri aynı bölge içinde sürekli değiştirilmelidir

RYZODEG, NovoFine ya da NovoTwist enjeksiyon iğneleri ile uygulanmak üzere tasarlanmış olan kullanıma hazır bir kalem (FlexTouch) içinde sunulmaktadır. Kullanıma hazır kalem, 1’er ünitelik artışlarla 1-80 ünite enjeksiyonu yapabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

RYZODEG’in çocuklardaki ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Mevcut veriler bölüm 5.2’de açıklanmaktadır ancak pozolojiye ilişkin bir öneride bulunulamamaktadır.

Geriatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

RYZODEG, yaşlı hastalarda kullanılabilir. Glukoz monitorizasyonu yoğunlaştırılmalıdır ve insülin dozu, bireysel olarak ayarlanmalıdır (Bkz. bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere 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).

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

Eşlik eden başka hastalıklar, özellikle enfeksiyon hastalıkları ve ateşli durumlar 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 veya bazal bileşeni olan insülin ürünlerinde olduğu gibi RYZODEG’in uzun süreli etkisi, hipogliseminin düzelme süresini geciktirebilir.

Hiperglisemi

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

İnsülin ihtiyacı olan hastalarda yetersiz dozlarda kullanımı ve/veya tedavinin kesilmesi, hiperglisemiye ve potansiyel olarak diyabetik ketoasidoza yol açabilir. Ayrıca, başta 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.

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 RYZODEG 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.

Yanlışlıkla diğer ilaçlarla karıştırmadan kaçınma

RYZODEG ile diğer insülin ürünlerinin 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 olan ya da görme bozuklukları olan hastalara her zaman görme kabiliyeti yeterli olan ve insülin cihazını kullanma konusunda eğitilmiş bir diğer kişiden yardım almaları tavsiye edilmelidir.

İnsülin antikorları

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

RYZODEG, her dozunda 1 mmol'dan daha az sodyum (23 mg) içerir, bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmez.

RYZODEG, gliserol içerir. Kullanım yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmez.

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 (MAOI), beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, salisilatlar, anabolik steroidler ve sülfonamidler.

Aşağıdaki maddeler insülin ihtiyacını artırabilir:

Oral kontraseptifler, tiyazidler, glukokortikoidler, tiroid hormonları, semptomimetikler, 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)

RYZODEG'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıldığında potansiyel gebelikleri etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda RYZODEG kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları, embriyotoksisite ve teratojenisite açısından insülin degludek ve insan insülini arasında herhangi bir fark göstermemiştir.

Genel olarak, gebe veya gebelik planlayan diyabetli kadınların gebelikleri süresince kan glukozunun daha yoğun şekilde kontrol edilmesi ve izlenmesi 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.

Laktasyon dönemi

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

İnsülin degludek/insülin aspartın 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

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 kullanımının uygunluğu değerlendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Tedavi sırasında en sık bildirilen advers reaksiyon hipoglisemidir (Bkz. aşağıdaki “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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

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.

RYZODEG ile aşırı duyarlılık (dil ve dudaklarda şişme, diyare, bulantı, yorgunluk ve kaşıntı ile kendini gösterir) ve ürtiker seyrek olarak bildirilmiştir.

Hipoglisemi

İnsülin dozu, insülin gereksiniminden çok yüksekse hipoglisemi oluşabilir. Şiddetli hipoglisemi, bilinç kaybı ve/veya konvülsiyonlara 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, konsantrasyon olmada güçlük, uyuşukluk, aşırı açlık, görme değişiklikleri, baş ağrısı, bulantı ve çarpıntı yer alır.

Lipodistrofi

Enjeksiyon bölgesinde lipodistrofi (lipohipertrofi ve/veya lipoatrofi) meydana gelebilir. Belirli bir enjeksiyon alanı içerisinde enjeksiyon yerinin sürekli olarak değiştirilmesi, bu reaksiyonların gelişme riskini azaltabilir.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

RYZODEG ile tedavi edilen hastalarda enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (enjeksiyon bölgesinde hematoma, 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 devam ederken kaybolur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

RYZODEG, farmakokinetik özelliklerin araştırılması amacı ile çocuklara ve 18 yaşa kadar adolesanlara uygulanmıştır (Bkz. bölüm 5.2). Çocuklarda ve adolesanlarda güvenlilik ve etkililik araştırılmamıştır.

Diğer özel popülasyonlar:

Klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, yaşlı hastalarda ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda gözlenen advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddetinin, deneyimin daha geniş olduğu genel popülasyondan farklılık gösterdiğine işaret etmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların 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 hastanın yanında her zaman glukoz içeren ürünler bulundurması 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. Atığın 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 insülinler ve analoglar, hızlı etkili ile kombine orta veya uzun etkili.

ATC kodu: A10AD06

Etki mekanizması

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

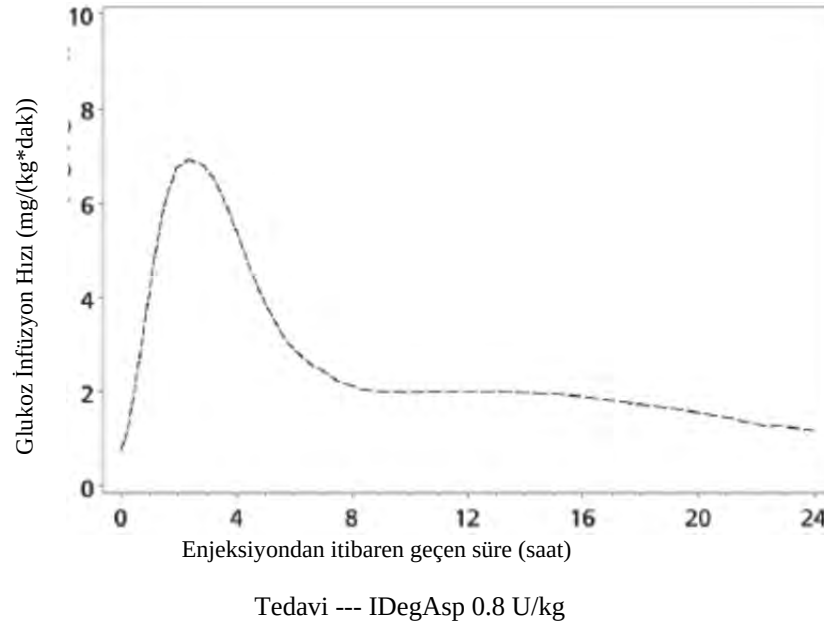
İnsülinin kan glukozunu düşürücü etkisi, insülinin kas ve yağ hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak glukozun hücre içine girişini kolaylaştırmasına ve buna eş zamanlı olarak karaciğerden glukoz çıkışını inhibe etmesine bağlıdır.

Farmakodinamik etkiler

RYZODEG'in farmakodinamik etkisi, birbirinden oldukça farklı iki bileşeni ile oluşmaktadır (Şekil 1) ve elde edilen aktivite profili, bu iki ayrı bileşenin etkilerini yansıtır: hızlı etkili insülin aspart ve bazal bileşen insülin degludek.

RYZODEG'in bazal bileşeni (insülin degludek) subkütan enjeksiyon sonrasında çözünür çoklu heksamerler oluşturur, bunun sonucunda insülin degludekin dolaşıma sürekli ve yavaşça emildiği bir depo oluşturur, böylelikle düz ve stabil glukoz düşürücü etki elde edilir. İnsülin aspartın da bulunduğu iki etkin maddeli formülasyonda bu etki devam eder ve hızlı etkili insülin aspart monomerleri üzerinde engelleyici etki oluşmaz.

RYZODEG, enjeksiyondan kısa süre ortaya çıkan hızlı etki başlangıcına sahiptir ve öğün gereksinimini karşılar; diğer yandan bazal bileşen düz ve stabil bir aktivite profiline sahiptir ve bazal insülin gerekliliklerini sürekli olarak karşılar. Tek doz RYZODEG'in etki süresi 24 saatten fazladır.



Şekil 1 Farmakodinamik, tek doz – Ortalama glukoz infüzyon hızı profili – Tip 1 diyabetli hastalar – 0.8 U/kg RYZODEG – Çalışma 3539

RYZODEG'in toplam ve maksimum glukoz düşürücü etkisi, artan dozlarla doğrusal olarak yükselmektedir. Kararlı durum, doz uygulandıktan 2-3 gün sonra olmaktadır.

Yaşlı ve daha genç erişkin gönüllülerde RYZODEG'in farmakodinamiğinde anlamlı fark yoktur.

Klinik etkililik ve güvenlik

26 ve 52 hafta süreli beş adet çok uluslu, randomize, kontrollü, açık etiketli, “hedefe yönelik tedavi” tasarımı klinik çalışmalar gerçekleştirilmiş olup bu çalışmalarda 1360 diyabet hastasına (363 tip 1 diabetes mellitus ve 998 tip 2 diabetes mellitus) RYZODEG uygulanmıştır. Günde bir kez uygulanan (od) RYZODEG artı Oral Antidiyabetik İlaçlar (OAD’ler) ile insülin glargin (IGlar) (od) artı OAD’ler iki farklı tip 2 diyabet çalışmasında karşılaştırılmıştır (Tablo 1). RYZODEG (iki doz/gün) artı OAD’ler, bifazik insülin aspart 30 (BIAsp 30) (iki doz/gün) artı OAD’ler ile iki farklı tip 2 diyabet çalışmasında karşılaştırılmıştır (Tablo 2). RYZODEG tek doz/gün artı insülin aspart (IAsp), insülin detemir (IDet) (tek doz veya iki doz /gün) artı IAsp ile tip 1 diyabette karşılaştırılmıştır (Tablo 3).

Bu çalışmalarda hastalar hedefe yönelik tedavi edildiğinde, çalışma başlangıcı ve sonu arasındaki HbA_{1c} değişimi değerinin karşılaştırılan diğer gruplara göre RYZODEG ile daha az olmadığı gösterilmiştir.

Önceden insülin kullanmamış (insülin tedavisine başlangıç) ve insülin kullanmakta olan (insülin tedavisinin yoğunlaştırılması) tip 2 diyabet hastalarında insülin ile OAD tedavisinin kombine edildiği iki çalışmada RYZODEG tek doz/gün, IGlar (kullanma talimatına göre uygulanmıştır) ile karşılaştırıldığında benzer glisemik kontrol (HbA_{1c}) gösterilmiştir. (Tablo 1). RYZODEG hızlı etkili prandiyal insülin (insülin aspart) içerdiğinden, dozun uygulandığı öğündeki glisemik kontrol, tek başına bazal insülin uygulamasına göre daha etkin sonuçlar vermiştir (sonuçlar için Bkz. Tablo 1). IGlar ile karşılaştırıldığında RYZODEG ile daha düşük oranda gece hipoglisemisi (plazma glukoz <3.1 mmol/L ile ya da hastanın üçüncü şahıstan yardım gereksinimi duyması ile teyit edilen, gece yarısı ile sabah 06.00 saatleri arasındaki ataklar olarak tanımlanmıştır) gözlenmiştir (Tablo 1).

RYZODEG iki doz/gün, tip 2 diyabetli hastalarda BIAsp 30 iki doz/gün ile karşılaştırıldığında benzer glisemik kontrol (HbA_{1c}) göstermiştir. BIAsp 30 ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında açlık plazma glukoz düzeylerinde daha belirgin düşme olmuştur. RYZODEG ile genel hipoglisemi ve gece hipoglisemisi oranı daha düşüktür (Tablo 2).

Tip 1 diyabet hastalarında, RYZODEG tek doz/gün artı kalan öğünlerde IAsp ile tedavi, IDet artı tüm öğünlerde IAsp (bazal/bolus) ile karşılaştırıldığında daha düşük gece hipoglisemisi oranı ile birlikte benzer glisemik kontrol (HbA_{1c} ve açlık plazma glukozu) sağlamıştır (Tablo 3).

RYZODEG ile uzun süreli tedavi sonrasında klinik olarak anlamlı insülin antikoru gelişimi olmamaktadır.

Tablo 1 Tip 2 diabetes mellitus’ta günde bir kez RYZODEG ile yapılan 26 haftalık iki çalışmanın bulguları

	RYZODEG (tek doz/gün)¹ Önceden insülin kullanmamış	IGlar (tek doz/gün)¹ Önceden insülin kullanmamış	RYZODEG (tek doz/gün)² İnsülin kullananlar	IGlar (tek doz/gün)² İnsülin kullananlar
N	266	263	230	233
Ortalama HbA_{1c} (%)				
Çalışma sonu	7.2	7.2	7.3	7.4

Ortalama değişim	-1.65	-1.72	-0.98	-1.00
	Fark: 0.03 [-0.14;0.20]		Fark: -0.03 [-0.20;0.14]	
Açlık plazma glukozu (APG) (mmol/L)				
Çalışma sonu	6.8	6.3	6.3	6.0
Ortalama değişim	-3.32	-4.02	-1.68	-1.88
	Fark: 0.51 [0.09;0.93]		Fark: 0.33 [-0.11;0.77]	
Prandiyal kan glukoz artışı; dozun alındığı öğünden 90 dakika sonra (Plazma) (mmol/L)				
Çalışma sonu	1.9	3.4	1.2	2.6
Ortalama değişim	-1.5	-0.3	-1.5	-0.6
Hipoglisemi oranı (hasta maruziyet yılı başına)				
Şiddetli	0.01	0.01	0.00	0.04
Doğrulanmış ³	4.23	1.85	4.31	3.20
	Oran: 2.17 [1.59;2.94]		Oran: 1.43 [1.07;1.92]	
Doğrulanmış gece ³	0.19	0.46	0.82	1.01
	Oran: 0.29 [0.13;0.65]		Oran: 0.80 [0.49;1.30]	

¹ Günde tek doz + metformin

² Günde tek doz + metformin ± pioglitazon ± DPP-4 inhibitörü

³ Doğrulanmış hipoglisemi, < 3.1 mmol/L plazma glukoz düzeyleri ile ya da hastanın üçüncü şahıs yardımına ihtiyaç duyması ile doğrulan ataklar olarak tanımlanmıştır. Doğrulanmış gece hipoglisemisi, gece yarısı ile sabah 06.00 saatleri arasındaki ataklar olarak tanımlanmıştır.

Tablo 2 Tip 2 diabetes mellitus'ta günde iki kez verilen RYZODEG ile yapılan 26 haftalık iki adet çalışmanın bulguları

	RYZODEG (iki doz/gün) ¹ İnsülin kullanıcıları	BIAsp 30 (iki doz/gün) ¹ İnsülin kullanıcıları	RYZODEG (iki doz/gün) ² İnsülin kullanıcıları	BIAsp 30 (iki doz/gün) ² İnsülin kullanıcıları
N	224	222	280	142
Ortalama HbA1c (%)				
Çalışma sonu	7.1	7.1	7.1	7.0
Ortalama değişim	-1.28	-1.30	-1.38	-1.42
	<i>Fark: -0.03 [-0.18;0.13]</i>		<i>Fark: 0.05 [-0.10;0.20]</i>	
APG (mmol/L)				
Çalışma sonu	5.8	6.8	5.4	6.5
Ortalama değişim	-3.09	-1.76	-2.55	-1.47
	<i>Fark: -1.14 [-1.53;-0.76]</i>		<i>Fark: -1.06 [-1.43;-0.70]</i>	
Hipoglisemi oranı (hasta maruziyet yılı başına)				
Şiddetli	0.09	0.25	0.05	0.03
Doğrulanmış ³	9.72	13.96	9.56	9.52
	<i>Oran: 0.68 [0.52;0.89]</i>		<i>Oran: 1.00 [0.76;1.32]</i>	
Doğrulanmış gece ³	0.74	2.53	1.11	1.55
	<i>Oran: 0.27 [0.18;0.41]</i>		<i>Oran: 0.67 [0.43;1.06]</i>	

¹ Günde iki kez + metformin ± pioglitazon ± DPP-4 inhibitörü

² Günde iki kez + metformin

³ Doğrulanmış hipoglisemi, < 3.1 mmol/L plazma glukoz düzeyleri ile ya da hastanın üçüncü şahıs yardımına ihtiyaç duyması ile doğrulan ataklar olarak tanımlanmıştır. Doğrulanmış gece hipoglisemisi, gece yarısı ile sabah 06.00 saatleri arasındaki ataklar olarak tanımlanmıştır.

Tablo 3 Tip 1 diabetes mellitus'ta 26 haftalık çalışma bulguları

	RYZODEG (tek doz/gün)¹	IDet (tek doz-iki doz/gün)²
N	366	182
Ortalama HbA1c (%)		
Çalışma sonu	7.6	7.6
Ortalama değişim	-0.73	-0.68

	<i>Fark: -0.05 [-0.18;0.08]</i>	
APG (mmol/L)		
Çalışma sonu	8.7	8.6
Ortalama değişim	-1.61	-2.41
	<i>Fark: 0.23 [-0.46;0.91]</i>	
Hipoglisemi oranı (hasta maruziyet yılı başına)		
Şiddetli	0.33	0.42
Doğrulanmış ³	39.2	44.3
	<i>Oran: 0.91 [0.76;1.09]</i>	
Doğrulanmış gece ³	3.71	5.72
	<i>Oran: 0.63 [0.49;0.81]</i>	

¹ Günde tek doz + öğünlerdeki insulin ihtiyacı için insülin aspart

² Günde bir veya iki kez doz+ öğünlerdeki insulin ihtiyacı için insülin aspart

³ Doğrulanmış hipoglisemi, < 3.1 mmol/L plazma glukoz düzeyleri ile ya da hastanın üçüncü şahıs yardımına ihtiyaç duyması ile doğrulanmış ataklar olarak tanımlanmıştır. Doğrulanmış gece hipoglisemisi, gece yarısı ile sabah 06.00 saatleri arasındaki ataklar olarak tanımlanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Subkütan enjeksiyondan sonra, çözünür ve stabil insulin degludek çoklu heksamerleri oluşur ve subkütan dokuda insülin deposu sağlanır, bu sırada insülin aspart monomerlerinin hızla dolaşıma salınması engellenmez. İnsülin degludek monomerleri aşamalı olarak çoklu heksamerlerden ayrılarak dolaşıma yavaş ve sürekli insülin degludek salımını sağlar.

Günlük RYZODEG uygulamasından sonra bazal bileşenin (insülin degludek) kararlı durum serum konsantrasyonuna 2-3 gün sonra ulaşılır.

İyi bilinen bir molekül olan insülin aspartın hızlı emilim karakteristikleri RYZODEG’de sürdürülmektedir. İnsülin aspartın farmakokinetik profili, enjeksiyondan 14 dakika sonra ortaya çıkar ve pik konsantrasyona 72 dakika sonra ulaşılır.

Dağılım:

İnsülin degludekin serum albüminine afinitesi, insan plazmasında >%99 plazma proteinine bağlanmaya karşılık gelir. İnsülin aspart, plazma proteinlerine, normal insan insülinine benzer düşük bir bağlanma kapasitesine sahiptir (<%10).

Biyotransformasyon:

İnsülin degludek ve insülin aspartın bozunması insan insülinine benzer; oluşan tüm metabolitleri inaktiftir.

Eliminasyon:

Subkütan uygulama sonrası RYZODEG’in terminal yarılanma ömrü, subkütan dokudan absorpsiyon hızı ile belirlenir. Bazal bileşenin (insülin degludek) yarılanma ömrü kararlı durumda dozdan bağımsız olarak 25 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Tip 1 ve tip 2 diyabette RYZODEG’e toplam maruziyet, bazal bileşenin (insülin degludek) ve öğün zamanı etkili bileşenin (insülin aspart) artan dozu ile doğrusal olarak artmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet

RYZODEG'in 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 RYZODEG'in farmakokinetiği açısından klinik olarak belirgin bir fark bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Tip 1 diyabette RYZODEG'in farmakokinetik özellikleri çocuklarda (6-11 yaş) ve adolesanlarda (12-18 yaş) araştırılmıştır ve tek doz uygulama sonrasında erişkinlerle karşılaştırılmıştır. İnsülin aspartın toplam maruziyeti ve pik konsantrasyonu, erişkinlere kıyasla çocuklarda daha yüksektir; adolesanlar ile erişkinler arasında ise benzerdir.

İnsülin degludekin çocuklardaki ve adolesanlardaki farmakokinetik özelliklerinin, tip 1 diyabetik erişkinler ile karşılaştırabilir olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, insülin degludekin tek dozdan sonraki toplam maruziyeti, tip 1 diyabetli erişkinler ile karşılaştırıldığında, çocuklarda ve adolesanlarda daha yüksek olmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2. Geçimsizlikler

RYZODEG'e ilave edilen maddeler, insülin degludekin ve/veya insülin aspartın bozunmasına neden olabilir.

RYZODEG, infüzyon sıvılarına karıştırılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün başka herhangi bir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

30 ay.

İlk kez açılmasını takiben, bu ürün en fazla 4 hafta süreyle saklanabilir. 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Buzdolabında saklanmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

İlk kullanımdan önce:

Buzdolabında saklanmalıdır (2°C - 8°C). Dondurucu kısmın uzağında saklanmalıdır.

Dondurulmamalıdır.

Işıktan korumak için kapak, kaleme takılı tutulmalıdır.

İlk açıldıktan sonra ya da yedek olarak taşınırken:

Buzdolabında saklanmamalıdır. 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında 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 tıpalı (halobutil/poliizopren) kartuş (tip 1 cam) içinde 3 mL çözelti.

1, 2, 5 ve 10 (çoklu paket) kullanıma hazır enjeksiyon kalemi içeren ambalaj boyutları.

Tüm ambalaj boyutları piyasada mevcut olmayabilir.

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

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

1 ünitelik artışlarla 1-80 ünite arasında enjeksiyon yapabilir. Kullanıma hazır enjeksiyon kalemi ile birlikte verilen ayrıntılı kullanma talimatlarına uyulmalıdır.

Kullanıma hazır enjeksiyon kalemi (FlexTouch) sadece bir kişinin kullanımı içindir. Kullanıma hazır enjeksiyon kalemi tekrar doldurulmamalıdır.

Eğer çözelti, berrak ve renksiz görünümde değilse RYZODEG kullanılmamalıdır.

Dondurulmuş RYZODEG kullanılmamalıdır.

Hasta her enjeksiyondan sonra iğneyi atmalıdır.

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

Kullanıma yönelik ayrıntılı bilgi için Kullanma Talimatı'na bakınız.

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

2016/659

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.09.2016
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ