

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RYZODEG® FlexTouch® 100 U/mL 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, adölesan ve 2 yaş itibariyle çocuklarda 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® de dahil olmak üzere insülin analoglarının potensi, ünite şeklinde ifade edilir. Bir (1) ünite RYZODEG®, 1 uluslararası ünite insan insülinine, 1 ünite insülin glarjine, 1 ünite insülin detemire ya da 1 ünite bifazik insülin asparta karşılık gelir.

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

Şayet hastaların fiziksel aktivitelerinde artış olursa, olağan diyetlerinde değişiklik olursa ya da diyabete eşlik eden bir hastalık süresince dozun ayarlanması gerekebilir.

Tip 2 diyabet hastaları

RYZODEG® günde bir veya iki kez ana öğün/öğünlerle birlikte tek başına, oral anti-diyabetik tıbbi ürünler ile kombinasyon halinde, ve bolus insülin ile kombinasyon halinde uygulanabilir (Bkz. Bölüm 5.1). RYZODEG®'i günde bir kez kullanırken, daha yüksek dozlar gerektiğinde, örneğin hipoglisemi önlemek için dozun günde iki kez olarak değiştirilmesi düşünülmelidir. Hastanın kişisel ihtiyaçlarına göre dozu bölün ve ana öğünler ile uygulayın.

Tip 1 diyabet hastaları

RYZODEG®, diğer öğünlerde kullanılabilen kısa etkili/hızlı etkili insülin ile kombinasyon halinde günde bir kez öğün zamanında uygulanabilir.

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 ya da iki 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 bir ya da 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:

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.

Bu tıbbi ürün, kullanıma hazır kalemin içerisindeki kartuştan şırınga vasıtası ile çekilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

RYZODEG® karın duvarı, üst kol veya uyluk bölgelerine 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 artırır, 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).

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:

Bu tıbbi ürünün 2 yaş altı çocuklarda kullanımı ile ilgili klinik deneyimi yoktur.

RYZODEG[®], adölesan ve 2 yaş itibariyle çocuklarda kullanılabilir (Bkz. Bölüm 5.1). Diğer insülin rejiminden RYZODEG[®]'e geçildiğinde, hipoglisemi riskini minimize etmek amacıyla total insülin dozunun bireysel olarak azaltılması düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

RYZODEG[®] 2-5 yaş arası çocuklarda kullanılırken özellikle dikkat edilmelidir; çünkü klinik çalışma datası ciddi hipoglisemi için bu yaş grubu çocuklarda daha yüksek bir riski işaret etmektedir (Bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1).

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).

Çocuklarda, hipoglisemi riskini en aza indirmek amacıyla, insülin dozlarının fiziksel aktivite ve alınan besin miktarı ile uyumlu olmasına ayrı bir özen gösterilmelidir. RYZODEG[®], bazal-bolus rejimi ile karşılaştırıldığında pediatrik popülasyonda özellikle 2-5 yaş arası çocuklarda ciddi hipoglisemi vakalarının daha yüksek olması ile ilişkilendirilebilir (Bkz. Bölüm 5.1). Bu yaş grubunda RYZODEG[®] bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Kan glukoz kontrolünde büyük ölçüde düzelme sağlanmış olan hastalarda (ör. yoğun insülin tedavisi ile) hipogliseminin alışlagelmiş uyarıcı semptomlarında değişiklik olabileceğinden 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 ölümlü sonuçlanabilen diyabetik ketoasidoza neden olabilir.

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.

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 retinopatiye 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.

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 düzeltilmesi için insülin dozunun ayarlanmasını gerektirebilir.

Hipokalemi

İnsülin degludek/insülin aspart 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 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 (MAOI), beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, salisilatlar, anabolik steroidler ve sülfonamidler.

Aşağıdaki maddeler insülin ihtiyacını artırabilir:

Oral kontraseptifler, tiazidler, 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarda etkileşim çalışması mevcut değildir.

Pediyatrik Popülasyon:

Pediyatrik hastalarda etkileşim çalışması mevcut değildir.

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

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 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	Advers reaksiyonlar
Bağışıklık sistemi hastalıkları	<i>Seyrek</i>	Aşırı duyarlılık Ürtiker
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	<i>Çok yaygın</i>	Hipoglisemi
Deri ve deri altı doku hastalıkları	<i>Bilinmiyor</i>	Lipodistrofi Kutanöz amiloidoz*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	<i>Yaygın</i>	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları
	<i>Yaygın olmayan</i>	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.

RYZODEG® 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 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, konsantre olmada güçlük, uyuşukluk, aşırı açlık, görme değişiklikleri, baş ağrısı, bulantı ve çarpıntı yer alır.

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Enjeksiyon bölgesinde lipodistrofi (lipohipertrofi ve/veya lipoatrofi) ve kutanöz amiloidoz meydana gelebilir ve lokal insülin absorpsiyonunu geciktirebilir. Belirtilen enjeksiyon alanı içerisinde enjeksiyon yerinin sürekli olarak değiştirilmesi, bu reaksiyonların gelişme riskini azaltabilir veya önleyebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

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 adölesanlara uygulanmıştır (Bkz. Bölüm 5.2). 2 ila 18 yaşından küçük çocukların yer aldığı bir çalışmada, güvenilirlik ve etkililik ispat edilmiştir. Pediyatrik popülasyonda bazal-bolus rejimi ile karşılaştırıldığında özellikle 2-5 yaş arası çocuklar için ciddi hipoglisemi olayının daha fazla görülmesi haricinde, pediyatrik popülasyondaki advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve ciddiyeti genel diyabet popülasyonu tecrübelerinden farklılık göstermemiştir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

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 (TUFAM)'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. 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 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.

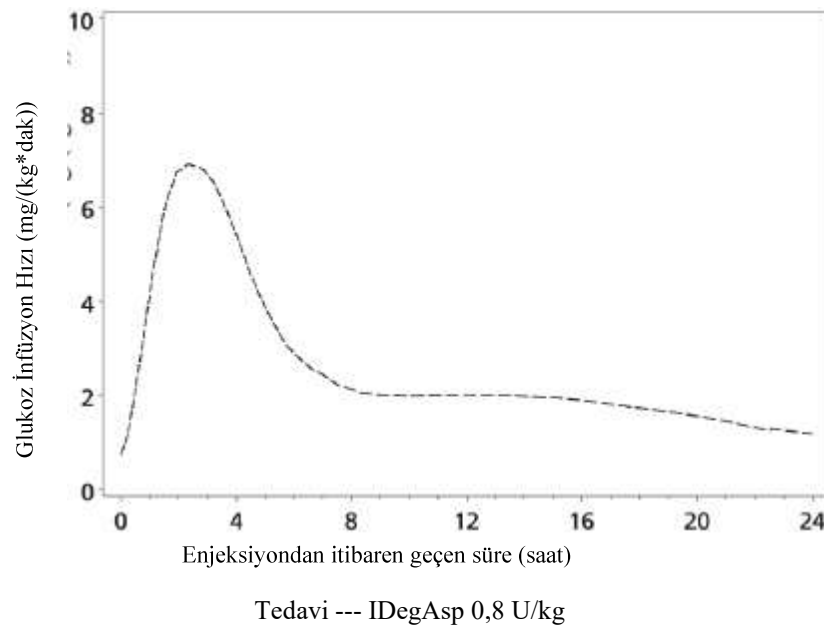
İnsülinin kan glukozunu düşürücü etkisi, insülinin kas ve yağ hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak glukozun hücre içine girişini kolaylaştırmasına ve buna eş zamanlı olarak karaciğerden glukoz çıkışını inhibe etmesine bağlıdır.

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 güvenlilik

26 ve 52 hafta arasında süreli yedi adet çok uluslu, randomize, kontrollü, açık etiketli, “hedefe ulaşana kadar” tasarımı klinik çalışma gerçekleştirilmiş olup bu çalışmalarda 1.761 diyabet hastasına (362 tip 1 diabetes mellitus’lu hastayı içeren 1 çalışma ve 1.399 tip 2 diabetes mellitus’lu hastayı içeren 6 çalışma) RYZODEG® uygulanmıştır. Günde bir kez uygulanan (od) RYZODEG® ile insülin glarjin (100 ünite/mL) (IGlar) (od) iki farklı tip 2 diyabet çalışmasında karşılaştırılmıştır (Tablo 1). Günde 2 kez uygulanan RYZODEG® (iki doz/gün) bifazik insülin aspart 30 (BIAsp 30) (iki doz/gün) ile iki farklı tip 2 diyabet çalışmasında (Tablo 2) ve insülin degludek (IDeg) (tek doz/gün) artı günde 2-4 kez uygulanan insülin aspart (IAsp) bir tip 2 diyabet çalışmasında karşılaştırılmıştır. Bir tip 2 diyabet çalışmasında RYZODEG® ile insülin glarjin (IGlar) (tek doz/gün) artı insülin aspart karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada RYZODEG® ile 26 haftalık tedaviden sonra doz iki doz/gün’e bölünebilmiştir. (Tablo 3). Tip 2 diyabet çalışmalarının tamamında, oral antidiyabetik ilaçlar (OAD)’a izin verilmektedir. RYZODEG® (tek doz/gün) artı insülin aspart (IAsp), insülin detemir (IDet) (tek doz veya iki doz /gün) artı insülin aspart (IAsp) ile tip 1 diyabette karşılaştırılmıştır (Tablo 3).

7 çalışmanın 6’sında, hastalar hedefe ulaşana kadar tedavi edildiğinde, çalışma başlangıcı ve sonu arasındaki HbA_{1c} değişimi değerinin karşılaştırılan diğer gruplara göre RYZODEG® ile benzer gösterilmişken, karşılaştırma çalışmalarından tip 2 diyabet çalışmasının birinde bu doğrulanmamıştır (karşılaştırma insülin degludek (iki doz/gün) ile artı insülin aspart günde 2-4 kez).

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

Tip 2 diyabet hastaları

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 hastalara kıyasla açlık plazma glukoz düzeyleri göz önüne alındığında daha üstün iyileşme göstermiştir. RYZODEG® ile genel hipoglisemi ve gece hipoglisemisi oranı daha düşüktür (Tablo 2).

RYZODEG® (iki doz/gün) öğün zamanı insülin tedavisi yoğunlaştırılması gereken bazal insülin ile tedavi edilen tip 2 diyabet hastalarında insülin degludek (tek doz/gün) artı insülin aspart (günde 2-4 enjeksiyon) ile karşılaştırılmıştır. Çalışma dizaynı standart tedavi tablosunu içermektedir fakat hastanın kişisel ihtiyaçlarını karşılaması için belirli ayarlamaların yapılmasına izin vermektedir.

Her iki tedavi de glisemik kontrolü iyileştirmiştir. Birincil sonlanım noktası olan başlangıçtan 26. hafta sonuna kadar HbA1c'deki ortalama değişim RYZODEG® ile ortalama % -1,23, insülin degludek artı insülin aspart ile % -1,42 olmuştur. Bu önceden belirlenmiş eşdeğerlilik limitini karşılamamıştır % 0,4 [0,18 (-0,04; 0,41)]. İki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

RYZODEG® (tek doz/gün) bazal insülin ile tedavi edilirken, öğün zamanı insülin ile tedavinin yoğunlaştırılması gereken tip 2 diabet hastalarının alındığı bir çalışmada insülin glarjin (IGlar) (tek doz/gün) artı insülin aspart (IAsp) (tek doz/gün) ile 26 haftadan daha uzun süre karşılaştırılmıştır. 26 hafta sonra, RYZODEG® kolunda doz, günde iki doza bölünebilir ve insülin glarjin (IGlar) kolunda diğer öğünlerde ilave olarak insülin aspart (IAsp) dozu (günde 3 defaya kadar) uygulanabilir. Çalışma dizaynı standart tedavi tablosunu içermektedir fakat hastanın kişisel ihtiyaçlarını karşılaması için belirli ayarlamaların yapılmasına izin vermektedir. RYZODEG® (tek doz/gün) 38 hafta sonunda %-1,17 hesaplanmış ortalama azalma ile günde 1 kez insülin glarjin artı günde 1-3 kez insülin aspart tedavisine kıyasla (%-1,26 hesaplanmış ortalama azalma) benzer glisemik kontrol göstermiştir. RYZODEG®, 26 hafta ve 38 hafta boyunca insülin glarjin (tek doz/gün) artı insülin aspart tedavisine kıyasla daha düşük oranda nokturnal hipoglisemi göstermiştir. 26 hafta boyunca RYZODEG® için maruz kalınan hasta yılı başına hesaplanmış oran 0,42, insülin glarjin (tek doz/gün) artı insülin aspart tedavisi için 0,76 bulunmuştur. 38 hafta boyunca RYZODEG® için maruz kalınan hasta yılı başına hesaplanmış oran 0,51, insülin glarjin (tek doz/gün) artı insülin aspart tedavisi için 0,83 bulunmuştur.

Tip 1 diyabet hastaları

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 (HbA1c 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 HbA1c (%)				
Çalışma sonu	7,2	7,2	7,3	7,4
Ortalama değişim	-1,65	-1,72	-0,98	-1,00
	<i>Fark: 0,03 [-0,14;0,20]</i>		<i>Fark: -0,03 [-0,20;0,14]</i>	
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
	<i>Fark: 0.51 [0.09;0.93]</i>		<i>Fark: 0.33 [-0.11;0.77]</i>	
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
	<i>Oran: 2,17 [1,59;2,94]</i>		<i>Oran: 1,43 [1,07;1,92]</i>	
Doğrulanmış gece ³	0,19	0,46	0,82	1,01
	<i>Oran: 0,29 [0,13;0,65]</i>		<i>Oran: 0,80 [0,49;1,30]</i>	

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 günde bir kez verilen RYZODEG® ile yapılan 26 haftalık bir adet çalışmanın 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 doğrulan ataklar olarak tanımlanmıştır. Doğrulanmış gece hipoglisemisi, gece yarısı ile sabah 06.00 saatleri arasındaki ataklar olarak tanımlanmıştır.

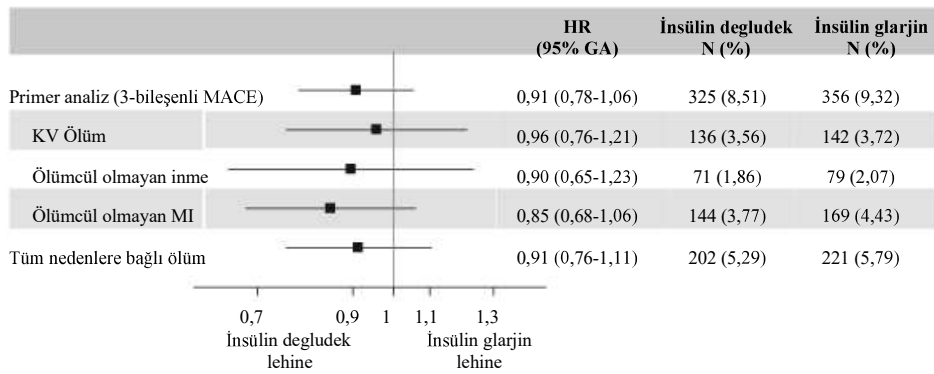
Kardiyovasküler güvenlilik

DEVOTE, yüksek kardiyovasküler olay riski altındaki tip 2 diabetes mellitus'lu 7.637 hastada RYZODEG®'in kardiyovasküler güvenliliğini uzun etkili bileşeni olan insülin değludek'i 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, insülin değludek'i insülin glarjin'e kıyasla MACE risk oranını, önceden belirlenmiş 1,3 risk sınırını dışlamak üzere tasarlanmış bir eşdeğerlilik çalışmasıdır. İnsülin değludek'in 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.

Başlangıçta, HbA1c her iki tedavi grubunda da %8,4 bulunmuştur ve 2 yıl sonra HbA1c insülin değludek ve insülin glarjin için de %7,5 olmuştur.

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



N: Çalışma süresince ilk OYK onaylı olaya sahip kişi sayısı.

%: Randomize seçilen gönüllülerin sayısına bağlı olarak ilk EAC onaylı olaya sahip gönüllülerin yüzdesi

OYK: Olay yargılama komitesi

KV: Kardiyovasküler

MI: Miyokard enfarktüsü

GA: 95% güven aralığı

Pediyatrik Popülasyon

Tip I diabetes mellitus'lu çocuk ve adölesanlarda 16 haftalık periyot için randomize kontrollü bir klinik çalışmada RYZODEG® etkililik ve güvenliliği araştırılmıştır (n=362). RYZODEG® kolundaki hastalar 2-5 yaş arası 40 çocuktan, 6-11 yaş arası 61 çocuktan ve 12-17 yaş arası 80 adölesandan oluşmaktadır. Ana öğün zamanı günde bir kez RYZODEG® ve kalan öğünler için insülin aspart dozlaması, günde bir veya iki kez insülin detemir ile birlikte öğün zamanı insülin aspart dozlaması ile karşılaştırıldığında, 16. haftada HbA1c de benzer bir azalma görülmüş ve FPG ve SMPG de farklılık görülmemiştir. 16 haftada, RYZODEG® ve insülin detemir kolunda sırasıyla ortalama günlük insülin dozu 0,88 ila 1,01 unite/kg olmuştur. Onaylanan hipoglisemi oranları (maruz kalınan hasta yılı başına olay oranı) (ISPAD 2009 tanımlama: 46,23 ila 49,55) ve onaylanan nokturnal hipoglisemi (5,77 ila 5,40), RYZODEG® ve insülin detemir ile karşılaştırılabilir olmuştur; ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen ciddi hipoglisemi oranı (0,26 ila 0,07) RYZODEG® kolunda daha yüksek olmuştur. Her bir grupta bir takım ciddi hipoglisemi epizodları rapor edilmiştir; 6-11 yaş arası veya 12-17 yaş arası gönüllüler ile karşılaştırıldığında (sırasıyla 0,42 ila 0,21 ve 0,21), 2-5 yaş arası gönüllüler için RYZODEG® kolunda gözlenen ciddi hipoglisemi vaka oranı daha yüksek olmuştur. Tip 2 diabetes mellitus'lu adölesan hastalar için etkililik ve güvenlilik değerlendirmesi, Tip 2 diabetes mellitus'lu yetişkin hastalar ve Tip 1 diabetes mellitus'lu yetişkin ve adölesan hastalardan gelen veriler kullanılarak yapılmıştır. Bu değerlendirmeler, Tip 2 diabetes mellitus'lu adölesan hastalarda RYZODEG® kullanımını desteklemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Subkütan enjeksiyondan sonra, çözünür ve stabil insülin 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 adölesanlarda (12-18 yaş) araştırılmıştır ve tek doz uygulama sonrasında erişkinlerle karşılaştırılmıştır. RYZODEG®'in insülin degludek bileşeni kararlı durum farmakokinetik özellikleri, 1 yaş altı çocuk popülasyonunda farmakokinetik analizler kullanılarak araştırılmıştır.

İnsülin aspartın toplam maruziyeti ve pik konsantrasyonu, erişkinlere kıyasla çocuklarda daha yüksekti; adölesanlar ile erişkinler arasında ise benzerdi.

İnsülin degludekin çocuklardaki (1-11 yaş) ve adölesanlardaki (12-18 yaş) farmakokinetik özelliklerinin, kararlı durumda tip 1 diyabetik erişkinler ile karşılaştırılabilir olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, insülin degludekin tek dozdan sonraki toplam maruziyeti, 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 olmayan veriler insanlar için herhangi bir güvenlilik sorunu ortaya koymamıştır.

İnsülin degludekin metabolik potansiyeline 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

Bu tıbbi ürün başka herhangi bir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

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

RYZODEG®, infüzyon sıvılarına karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

30 ay.

İlk kez açılmasını takiben yada yedek olarak taşınırken, bu tıbbi ürün en fazla 4 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). Dondurmayınız. 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, 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

Bu tıbbi ürün sadece bir kişinin kullanımı içindir. Tekrar doldurulmamalıdır.

Eğer çözelti, berrak ve renksiz görünümde değilse RYZODEG® kullanılmamalıdır.

Dondurulmuş RYZODEG® kullanılmamalıdır.

Her kullanımdan önce yeni bir iğne ucu takılmalıdır. İğne uçları tekrar kullanılmamalıdır. Hasta her enjeksiyondan sonra iğneyi 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” gerekliliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanıma yönelik ayrıntılı bilgi için Kullanma Talimatı’na bakınız.

Kullanıma hazır enjeksiyon kalem (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 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

2016/659

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.09.2016

Ruhsat yenileme tarihi: 25.08.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ