

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tresiba 100 eenheden/ml FlexTouch oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Tresiba 200 eenheden/ml FlexTouch oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Tresiba 100 eenheden/ml FlexPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Tresiba 100 eenheden/ml Penfill oplossing voor injectie in patroon

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tresiba 100 eenheden/ml FlexTouch oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Een voorgevulde pen bevat 300 eenheden insuline degludec in 3 ml oplossing.
1 ml oplossing bevat 100 eenheden insuline degludec* (equivalent aan 3,66 mg insuline degludec).

Tresiba 200 eenheden/ml FlexTouch oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Een voorgevulde pen bevat 600 eenheden insuline degludec in 3 ml oplossing.
1 ml oplossing bevat 200 eenheden insuline degludec* (equivalent aan 7,32 mg insuline degludec).

Tresiba 100 eenheden/ml FlexPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Een voorgevulde pen bevat 300 eenheden insuline degludec in 3 ml oplossing.
1 ml oplossing bevat 100 eenheden insuline degludec* (equivalent aan 3,66 mg insuline degludec).

Tresiba 100 eenheden/ml Penfill oplossing voor injectie in patroon

Een patroon bevat 300 eenheden insuline degludec in 3 ml oplossing.
1 ml oplossing bevat 100 eenheden insuline degludec* (equivalent aan 3,66 mg insuline degludec).

* Geproduceerd in *Saccharomyces cerevisiae* met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tresiba 100 eenheden/ml FlexTouch oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Oplossing voor injectie.

Tresiba 200 eenheden/ml FlexTouch oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Oplossing voor injectie.

Tresiba 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Oplossing voor injectie (FlexPen).

Tresiba 100 eenheden/ml Penfill oplossing voor injectie in patroon

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze, neutrale oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van diabetes mellitus bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de leeftijd van 1 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dit geneesmiddel is een basale insuline voor eenmaal daagse subcutane toediening op een willekeurig tijdstip van de dag, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip.

De sterkte van insuline-analogen, met inbegrip van insuline degludec, wordt uitgedrukt in eenheden. Een (1) eenheid insuline degludec komt overeen met 1 internationale eenheid humane insuline, 1 eenheid insuline glargine (100 eenheden/ml) of 1 eenheid insuline detemir.

Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 kan dit geneesmiddel alleen worden gebruikt of in welke combinatie dan ook met orale bloedglucoseverlagende middelen, GLP-1-receptoragonisten en bolusinsuline (zie rubriek 5.1).

Bij diabetes mellitus type 1 moet Tresiba worden gecombineerd met kort-/snelwerkende insuline voor de insulinebehoefte tijdens maaltijden.

Tresiba moet worden gedoseerd in overeenstemming met de behoeften van de individuele patiënt. Het wordt aanbevolen om de glykemische regulatie te optimaliseren via dosisaanpassing gebaseerd op nuchtere plasmaglucose.

Aanpassing van de dosis kan noodzakelijk zijn wanneer patiënten zich fysiek meer inspannen, hun gebruikelijke dieet wijzigen of bij een bijkomende ziekte.

Tresiba 100 eenheden/ml en Tresiba 200 eenheden/ml FlexTouch oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Tresiba is beschikbaar in twee sterktes. De benodigde dosis wordt voor beide in eenheden ingesteld. De dosisstappen verschillen echter tussen de twee sterktes van dit geneesmiddel.

- Met Tresiba 100 eenheden/ml kan een dosis van 1–80 eenheden per injectie, in stappen van 1 eenheid, worden toegediend.
- Met Tresiba 200 eenheden/ml kan een dosis van 2–160 eenheden per injectie, in stappen van 2 eenheden, worden toegediend. De dosis wordt geleverd in de helft van het volume van 100 eenheden/ml basale insulines.

Het dosisafleesvenster toont het aantal eenheden ongeacht de sterkte en er mag **geen** dosisomzetting plaatsvinden wanneer een patiënt op een nieuwe sterkte moet overschakelen.

Tresiba 100 eenheden/ml FlexPen oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

- Met Tresiba 100 eenheden/ml kan een dosis van 1–60 eenheden per injectie, in stappen van 1 eenheid, worden toegediend.

Flexibiliteit in toedieningstijdstip

Op momenten dat toediening op hetzelfde tijdstip van de dag niet mogelijk is, is het met Tresiba mogelijk flexibel te zijn met het toedieningstijdstip van de insuline (zie rubriek 5.1). Er moet altijd minstens 8 uur tussen injecties zitten. Er is geen klinische ervaring met het flexibel omgaan met het toedieningstijdstip van Tresiba bij kinderen en adolescenten.

Patiënten die een dosis vergeten wordt geadviseerd deze toe te dienen wanneer zij dit beseffen en vervolgens hun gebruikelijke eenmaal daagse doseerschema te volgen.

Starten

Patiënten met diabetes mellitus type 2

De aanbevolen dagelijkse startdosis is 10 eenheden, gevolgd door individuele dosisaanpassingen.

Patiënten met diabetes mellitus type 1

Tresiba moet eenmaal daags worden gebruikt met insuline voor bij de maaltijd en vervolgens zijn individuele dosisaanpassingen vereist.

Overschakelen van andere insulines

Een nauwgezette controle van de bloedglucosespiegel verdient aanbeveling tijdens de overschakeling en gedurende de daarop volgende weken. Het kan noodzakelijk zijn de doses en het tijdstip van toediening van gelijktijdig gebruikte snel- of kortwerkende insuline of de overige diabetesbehandeling aan te passen.

Patiënten met diabetes mellitus type 2

Bij patiënten met diabetes type 2 die eenmaal daags basale insuline, basaalbolusinsuline, mix-insuline of zelf gemengde insuline gebruiken, kan de basale insuline worden vervangen door Tresiba op basis van eenheid op eenheid, met dezelfde basale insulinedosis als daarvoor, gevolgd door individuele dosisaanpassingen.

Een dosisreductie van 20%, gebaseerd op de voorgaande basale insulinedosis, gevolgd door individuele dosisaanpassingen moet worden overwogen wanneer

- van tweemaal daags basale insuline overgeschakeld wordt naar Tresiba
- van insuline glargine (300 eenheden/ml) overgeschakeld wordt naar Tresiba

Patiënten met diabetes mellitus type 1

Bij patiënten met diabetes type 1 moet een dosisreductie van 20%, gebaseerd op de voorgaande basale insulinedosis of op de basale component van een continu subcutaan insuline-infusieregime, worden overwogen gevolgd door individuele dosisaanpassingen op basis van de glykemische reactie.

Gebruik van Tresiba in combinatie met GLP-1-receptoragonisten bij patiënten met diabetes mellitus type 2

Als Tresiba aan een behandeling met GLP-1-receptoragonisten wordt toegevoegd, is de aanbevolen startdosis 10 eenheden gevolgd door individuele doseringsaanpassingen.

Als GLP-1-receptoragonisten aan een behandeling met Tresiba worden toegevoegd, wordt het aanbevolen de dosis van Tresiba met 20% te verlagen om het risico op hypoglykemie te minimaliseren. Vervolgens dient de dosering individueel te worden aangepast.

Speciale doelgroepen

Ouderen (≥ 65 jaar)

Tresiba kan bij ouderen worden gebruikt. De glucosespiegel moet vaker worden gecontroleerd en de insulinedosis moet individueel worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Nier- en leverinsufficiëntie

Tresiba kan worden gebruikt door patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. De glucosespiegel moet vaker worden gecontroleerd en de insulinedosis moet individueel worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van dit geneesmiddel bij kinderen jonger dan 1 jaar. Dit geneesmiddel kan worden gebruikt bij adolescenten en kinderen vanaf 1 jaar (zie rubriek 5.1). Wanneer overgeschakeld wordt van basale insuline op Tresiba moet op individuele basis dosisverlaging van de basale en bolus insulines worden overwogen om het risico op hypoglykemie te minimaliseren (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Uitsluitend subcutaan gebruik.

Tresiba mag niet intraveneus worden toegediend omdat dit kan leiden tot ernstige hypoglykemie.

Dit geneesmiddel mag niet intramusculair worden toegediend omdat de absorptie hierdoor kan veranderen.

Dit geneesmiddel mag niet in insuline-infusiepompen worden gebruikt.

Tresiba mag niet in een injectiespuit worden opgetrokken vanuit de patroon van de voorgevulde pen (zie rubriek 4.4).

Tresiba wordt subcutaan toegediend door middel van een injectie in de dij, bovenarm of buikwand. De injectieplaatsen dienen altijd te worden afgewisseld binnen eenzelfde gebied om de kans op lipodystrofie en cutane amyloidose te beperken (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd om altijd een nieuwe naald te gebruiken. Het hergebruik van insulinepennaalden vergroot het risico op verstopte naalden, wat kan leiden tot onder- of overdosering. In het geval van een verstopte naald moet de patiënt de instructies volgen die beschreven staan in de rubriek gebruiksaanwijzing van de bijsluiter (zie rubriek 6.6).

Tresiba 100 eenheden/ml en Tresiba 200 eenheden/ml FlexTouch oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Tresiba wordt geleverd in een voorgevulde pen die is ontworpen voor gebruik met NovoFine of NovoTwist injectienaalden.

- De 100 eenheden/ml voorgevulde pen levert 1–80 eenheden, in stappen van 1 eenheid.
- De 200 eenheden/ml voorgevulde pen levert 2–160 eenheden, in stappen van 2 eenheden.

Tresiba 100 eenheden/ml Penfill oplossing voor injectie in een patroon

Tresiba wordt geleverd in een patroon die is ontworpen voor gebruik met Novo Nordisk insulinetoedieningssystemen en NovoFine of NovoTwist injectienaalden.

Tresiba 100 eenheden/ml FlexPen oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Tresiba wordt geleverd in een voorgevulde pen die is ontworpen voor gebruik met NovoFine of NovoTwist injectienaalden. Tresiba FlexPen levert 1–60 eenheden, in stappen van 1 eenheid.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypoglykemie

Het overslaan van een maaltijd of onverwachte, zware fysieke inspanning kan leiden tot hypoglykemie.

Hypoglykemie kan optreden als de insulinedosis te hoog is ten opzichte van de insulinebehoefte (zie rubriek 4.5, 4.8 en 4.9).

Bij kinderen moet er zorg voor worden gedragen dat insulinedoses (vooral bij basaalbolusregimes) worden aangepast aan voedselinname en fysieke inspanning om het risico op hypoglykemie te minimaliseren.

Patiënten bij wie de bloedglucoseregulatie sterk is verbeterd (bijv. door een intensievere insulinetherapie), kunnen veranderingen in de voor hen gebruikelijke waarschuwingssymptomen van hypoglykemie ervaren. Zij dienen hierover geïnformeerd te worden. De gebruikelijke

waarschuwingssymptomen kunnen bij patiënten die langdurig diabetes hebben, verdwijnen.

Bijkomende ziekten, vooral infecties en koorts, verhogen in het algemeen de insulinebehoefte van de patiënt. Bijkomende aandoeningen van de nieren of lever of aandoeningen die de werking van de bijnieren, de hypofyse of de schildklier beïnvloeden, kunnen wijzigingen in de insulinedosis noodzakelijk maken.

Zoals bij andere basale insulines kan de langdurige werking van Tresiba het herstel van hypoglykemie vertragen.

Hyperglykemie

In gevallen van ernstige hyperglykemie wordt toediening van snelwerkende insuline aanbevolen.

Een verkeerde dosering en/of het afbreken van de behandeling bij patiënten die insuline nodig hebben, kan leiden tot hyperglykemie en mogelijk tot diabetische ketoacidose. Bovendien kunnen bijkomende ziekten, vooral infecties, leiden tot hyperglykemie en daardoor een verhoogde insulinebehoefte veroorzaken.

Gewoonlijk ontwikkelen de eerste symptomen van hyperglykemie zich geleidelijk over een periode van uren tot dagen. Deze symptomen kunnen zijn: dorst, frequentere mictie, misselijkheid, braken, sufheid, een rode droge huid, een droge mond en gebrek aan eetlust; ook kan de adem naar aceton ruiken. Bij diabetes mellitus type 1 leidt onbehandelde hyperglykemie uiteindelijk tot diabetische ketoacidose. Dit kan de dood tot gevolg hebben.

Overschakelen van andere insulines

Het overschakelen van een patiënt op een ander type of merk insuline of een andere fabrikant van insuline moet onder medisch toezicht plaatsvinden en kan een aanpassing van de dosis noodzakelijk maken.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de injectieplaats telkens af te wisselen om het risico op het ontstaan van lipodystrofie en cutane amyloidose te beperken. Er bestaat een potentieel risico op vertraagde insuline-absorptie en verslechterde glykemische regulatie na insuline-injecties op plaatsen waar deze reacties optreden. Er is gemeld dat een plotselinge verandering van injectieplaats naar een niet-aangedaan gebied resulteerde in hypoglykemie. Controle van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen na de verandering van injectieplaats van een aangedaan naar een niet-aangedaan gebied, en dosisaanpassing van antidiabetica kan worden overwogen.

Combinatie van pioglitazon en insulines

Er zijn gevallen van hartfalen gemeld wanneer pioglitazon werd gebruikt in combinatie met insuline, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van hartfalen. Hiermee dient rekening gehouden te worden als een behandeling met de combinatie van pioglitazon en Tresiba wordt overwogen. Als de combinatie wordt gebruikt, dienen patiënten gevolgd te worden voor klachten en symptomen van hartfalen, gewichtstoename en oedeem. De behandeling met pioglitazon dient gestaakt te worden als er een verslechtering van cardiovasculaire symptomen optreedt.

Oogaandoening

Intensivering van de insulinebehandeling met een abrupte verbetering in de glykemische regulatie kan gepaard gaan met tijdelijke verergering van diabetische retinopathie terwijl een langdurig verbeterde glykemische regulatie het risico op progressie van diabetische retinopathie vermindert.

Vermijden van medicatiefouten

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om altijd het etiket van de insuline te controleren vóór elke injectie om onbedoelde verwisselingen van de twee sterktes Tresiba en ook andere insulines te vermijden.

Patiënten moeten het aantal ingestelde eenheden op het dosisaflaesvenster van de pen visueel controleren. Daarom is het een vereiste voor patiënten die zichzelf injecteren, dat ze het dosisaflaesvenster op de pen kunnen lezen. Blinden of slechtzienden moeten worden geïnstrueerd om altijd hulp/ondersteuning te vragen van een andere persoon met een goed gezichtsvermogen en die geoefend is in het gebruik van het insulinetoedieningssysteem.

Om doseerfouten en mogelijke overdosering te voorkomen mogen patiënten en zorgverleners nooit een injectiespuit gebruiken om het geneesmiddel op te trekken uit de patroon van de gevulde pen.

In het geval van een verstopte naald moet de patiënt de instructies volgen die beschreven staan in de rubriek gebruiksaanwijzing van de bijsluiters (zie rubriek 6.6).

Insuline-antilichamen

Insulinetoediening kan de vorming van insuline-antilichamen veroorzaken. In zeldzame gevallen kan de aanwezigheid van dergelijke insuline-antilichamen een aanpassing in de insulinedosis noodzakelijk maken om zo een neiging tot hyper- of hypoglykemie te corrigeren.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat ze een interactie hebben met het glucosemetabolisme.

De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte van de patiënt verlagen

Orale bloedglucoseverlagende middelen, GLP-1-receptoragonisten, monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), bètablokkers, angiotensine-converterend enzym (ACE)-remmers, salicylaten, anabole steroïden en sulfonamiden.

De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte van de patiënt verhogen

Orale anticonceptiva, thiaziden, glucocorticoiden, schildklierhormonen, sympathicomimetica, groeihormoon en danazol.

Bètablokkers kunnen de symptomen van hypoglykemie maskeren.

Octreotide/lanreotide kan de insulinebehoefte verhogen of verlagen.

Alcohol kan het hypoglykemisch effect van insuline versterken of verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van Tresiba bij zwangere vrouwen met diabetes is onderzocht in een interventionele studie (zie rubriek 5.1). Een bescheiden hoeveelheid data uit klinische studies en post-marketing bij zwangere vrouwen (meer dan 400 zwangerschapsuitkomsten) duiden niet op foetale misvorming of foetale/neonatale toxiciteit. Voortplantingsonderzoek bij dieren duidt niet op verschillen tussen insuline degludec en humane insuline met betrekking tot embryotoxiciteit en teratogeniciteit.

Behandeling met Tresiba kan worden overwogen tijdens de zwangerschap, indien klinisch nodig.

In het algemeen wordt bij zwangere vrouwen met diabetes mellitus een intensievere bloedglucoseregulatie en controle aanbevolen gedurende de zwangerschap; dit geldt ook als zwangerschap wordt overwogen. De insulinebehoeften dalen gewoonlijk tijdens het eerste trimester en stijgen vervolgens tijdens het tweede en derde trimester. Na de bevalling zullen de insulinebehoeften normaliter snel terugkeren naar de waarden van voor de zwangerschap. Aanbevolen wordt om de bloedglucosespiegel nauwgezet te controleren en de insulinedosis op individuele basis aan te passen.

Borstvoeding

Er is geen klinische ervaring met Tresiba bij vrouwen die borstvoeding geven. Bij ratten werd insuline degludec uitgescheiden in de melk; de concentratie in melk was lager dan in plasma.

Het is niet bekend of insuline degludec in moedermelk wordt uitgescheiden. Er worden geen metabolische effecten bij de met moedermelk gevoede pasgeborene/zuigeling verwacht.

Vruchtbaarheid

Voortplantingsonderzoek met insuline degludec bij dieren duidt niet op negatieve effecten op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Dit geneesmiddel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, het concentratie- en reactievermogen van patiënten kan zijn verminderd als gevolg van hypoglykemie. Dit kan gevaar opleveren in die omstandigheden waar deze vermogens van groot belang zijn (bijvoorbeeld het besturen van voertuigen of bedienen van machines).

Aan patiënten dient geadviseerd te worden om maatregelen te nemen om hypoglykemie te vermijden tijdens het besturen van voertuigen. Dit is vooral belangrijk voor patiënten met verminderde of afwezige herkenning van de waarschuwingssymptomen van hypoglykemie of voor patiënten die frequente episoden van hypoglykemie hebben. Onder dergelijke omstandigheden dient overwogen te worden of het raadzaam is een voertuig te besturen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerking tijdens de behandeling is hypoglykemie (zie rubriek 'Beschrijving van bepaalde bijwerkingen' hieronder).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De hierna vermelde bijwerkingen zijn gebaseerd op gegevens van klinische studies en geclassificeerd volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen. Frequentie categorieën zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende regel: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheid Urticaria
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Hypoglykemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Lipodystrofie
	Niet bekend	Cutane amyloidose†
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Reacties op de injectieplaats
	Soms	Perifeer oedeem

† ADR (*Adverse Drug Reaction*) afkomstig van postmarketing bronnen.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Immuunsysteemaandoeningen

Met insulinepreparaten kunnen allergische reacties voorkomen. Onmiddellijke allergische reacties op insuline of op de hulpstoffen zijn potentieel levensbedreigend.

Met Tresiba zijn overgevoeligheid (zich uitend in zwelling van de tong en lippen, diarree, misselijkheid, vermoeidheid en jeuk) en urticaria zelden gemeld.

Hypoglykemie

Hypoglykemie kan optreden wanneer de insulinedosis te hoog is ten opzichte van de insulinebehoefte. Ernstige hypoglykemie kan leiden tot verlies van het bewustzijn en/of insulten en kan een tijdelijke of permanente beschadiging van de hersenfunctie of zelfs de dood tot gevolg hebben. De symptomen van hypoglykemie treden meestal plotseling op. Deze symptomen kunnen zijn: koud zweet, een koude bleke huid, vermoeidheid, zenuwachtigheid of tremor, angstgevoelens, ongewone vermoeidheid of zwakte, verwardheid, concentratiestoornissen, sufheid, overmatig hongergevoel, visusstoornissen, hoofdpijn, misselijkheid en hartkloppingen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Lipodystrofie (waaronder lipohypertrofie, lipoatrofie) en cutane amyloidose kunnen optreden op de injectieplaats en kunnen de plaatselijke insuline-absorptie vertragen. Het continue afwisselen van de injectieplaats binnen eenzelfde gebied kan helpen deze reacties te verminderen of te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats (waaronder hematoom, pijn, bloeding, erytheem, knobbeltjes, zwelling, verkleuring, pruritus, warm gevoel en verdikking op de injectieplaats) traden op bij patiënten die werden behandeld met Tresiba. Deze reacties zijn gewoonlijk mild en voorbijgaand van aard en verdwijnen normaliter tijdens het voortzetten van de behandeling.

Pediatrische patiënten

Tresiba is toegediend aan kinderen en adolescenten tot 18 jaar om de farmacokinetische eigenschappen te onderzoeken (zie rubriek 5.2). De veiligheid en werkzaamheid zijn aangetoond in een langetermijnstudie bij kinderen van 1 tot 18 jaar oud. De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij pediatrie patiënten wijzen niet op verschillen met de ervaring bij de algemene diabetespopulatie (zie rubriek 5.1).

Andere speciale doelgroepen

Gebaseerd op de resultaten van klinische studies, wijzen frequentie, type en ernst van bijwerkingen waargenomen bij ouderen en bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie niet op verschillen in vergelijking met de uitgebreidere ervaring in de algemene populatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Voor insuline bestaat geen specifieke definitie van overdosering. Er kan echter hypoglykemie ontstaan, die zich in een aantal achtereenvolgende stadia kan ontwikkelen als meer insuline wordt toegediend dan de patiënt nodig heeft:

- Episoden van milde hypoglykemie kunnen worden behandeld door orale toediening van glucose of andere suikerhoudende producten. Het wordt daarom aanbevolen dat de patiënt altijd glucosehoudende producten bij zich heeft.
- Episoden van ernstige hypoglykemie, waarbij de patiënt niet in staat is zich zelf te behandelen, kunnen worden behandeld met glucagon of door intraveneuze toediening van glucose door medisch personeel. Glucose moet intraveneus worden toegediend wanneer de patiënt niet binnen 10 tot 15 minuten reageert op glucagon. Om een recidief te voorkomen, wordt het aanbevolen de patiënt oraal koolhydraten toe te dienen wanneer deze weer bij bewustzijn is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes. Insulines en analogen voor injectie, langwerkend. ATC-code: A10AE06.

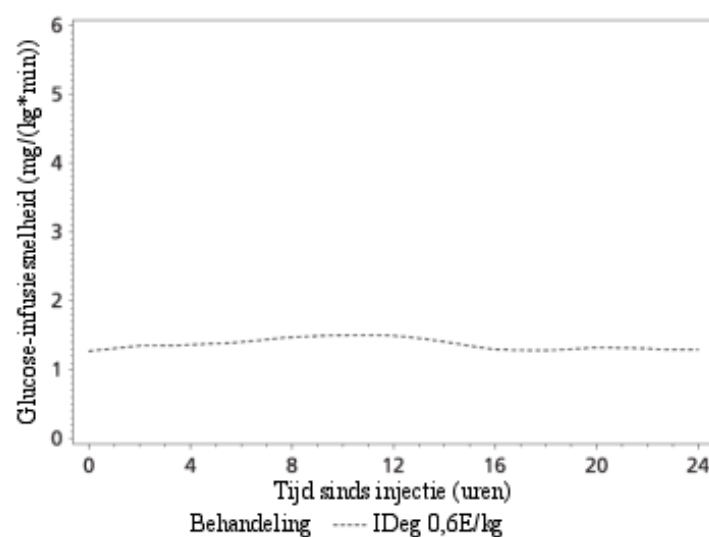
Werkingsmechanisme

Insuline degludec bindt specifiek aan de humane insulinereceptor, wat resulteert in dezelfde farmacologische effecten als humane insuline.

Het bloedglucoseverlagende effect van insuline is het gevolg van een verbeterde opname van glucose na binding van insuline aan de receptoren van spier- en vetcellen en de gelijktijdige remming van de glucoseafgifte vanuit de lever.

Farmacodynamische effecten

Tresiba is een basale insuline die na subcutane injectie oplosbare multihexameren vormt; dit resulteert in een depot, waaruit insuline degludec continu en langzaam in de circulatie wordt geabsorbeerd. Dit leidt tot een vlak en stabiel glucoseverlagend effect van Tresiba (zie afbeelding 1). In tegenstelling tot insuline glargine, was gedurende een periode van 24 uur het glucoseverlagende effect van Tresiba met eenmaal daagse behandeling gelijkmatig gedistribueerd over de eerste en tweede 12 uur ($AUC_{GIS,0-12u,SS}/AUC_{GIS,totaal,SS} = 0,5$).



Afbeelding 1 Profielen van glucose-infusiesnelheid, geëffend, steady-state - gemiddeld profiel 0-24 uur - IDeg 100 eenheden/ml 0,6 eenheden/kg - Studie 1987

De werkingsduur van Tresiba is langer dan 42 uur binnen het therapeutische doseerbereik.

Steady-state wordt na 2-3 dagen doseren bereikt.

De dag-tot-dag-variabiliteit, uitgedrukt als de variatiecoëfficiënt, van het glucoseverlagend effect gedurende één dosisinterval van 0-24 uur bij steady-state ($AUC_{GIR,T,SS}$) is 20% voor insuline degludec, dit is significant lager dan voor insuline glargine (100 eenheden/ml).

Het totale glucoseverlagende effect van Tresiba neemt lineair toe met toenemende doses.

Het totale glucoseverlagende effect is vergelijkbaar voor Tresiba 100 eenheden/ml en 200 eenheden/ml na toediening van dezelfde dosis van de twee producten.

Er zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacodynamische eigenschappen van dit geneesmiddel tussen oudere en jongere volwassen patiënten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn 11 multinationale, gecontroleerde, open-label, gerandomiseerde, parallelle, treat-to-target klinische studies uitgevoerd van 26 of 52 weken. In totaal zijn 4.275 patiënten blootgesteld aan Tresiba (1.102 patiënten met diabetes mellitus type 1 en 3.173 patiënten met diabetes mellitus type 2).

In de open-label studies werd het effect van Tresiba onderzocht bij patiënten met diabetes mellitus type 1 (tabel 2), bij insuline-naïeve patiënten (starten met insuline bij diabetes mellitus type 2, tabel 3) en bij patiënten met voorafgaand gebruik van insuline (intensivering insuline in diabetes mellitus type 2, tabel 4), met zowel een vast als flexibel toedieningstijdstip (tabel 5). In alle studies werd bevestigd dat de verlaging in HbA_{1c} van de uitgangswaarde tot het einde van de studie niet-inferieur was ten opzichte van alle geneesmiddelen waarmee vergeleken werd (insuline detemir en insuline glargine (100 eenheden/ml)). Terwijl verbeteringen in HbA_{1c} niet-inferieur waren in vergelijking met andere insulines, was Tresiba ten opzichte van sitagliptine statistisch significant superieur in het verlagen van het HbA_{1c} (tabel 4).

In een prospectief geplande meta-analyse van zeven open-label treat-to-target bevestigingsstudies bij patiënten met diabetes mellitus type 1 en type 2 was Tresiba superieur wat betreft een lager aantal bevestigde hypoglykemische episoden opkomend tijdens de behandeling (dankzij een voordeel bij diabetes mellitus type 2, zie tabel 1) en bevestigde nachtelijke hypoglykemische episoden in vergelijking met insuline glargine (100 eenheden/ml) (toegediend volgens productkenmerken). De vermindering van hypoglykemie werd met Tresiba bereikt bij een lager gemiddeld nuchter plasmaglucoze-niveau dan met insuline glargine.

Tabel 1 Resultaten meta-analyse van hypoglykemie

Geschatte risicoverhouding (insuline degludec/insuline glargine)	Bevestigde hypoglykemie ^a	
	Totaal	Nachtelijk
Diabetes mellitus type 1 + type 2 (gepooled)	0,91*	0,74*
Onderhoudsperiode ^b	0,84*	0,68*
Geriatrische patiënten ≥ 65 jaar	0,82	0,65*
Diabetes mellitus type 1	1,10	0,83
Onderhoudsperiode ^b	1,02	0,75*
Diabetes mellitus type 2	0,83*	0,68*
Onderhoudsperiode ^b	0,75*	0,62*
Alleen basale therapie bij voorheen insuline-naïef	0,83*	0,64*

*Statistisch significant. ^aBevestigde hypoglykemie is gedefinieerd als episoden bevestigd door plasmaglucoze < 3,1 mmol/l of doordat de patiënt hulp van derden nodig had. Bevestigde nachtelijke hypoglykemie is gedefinieerd als episoden tussen middernacht en 06:00 uur. ^bEpisoden vanaf week 16.

Er is geen klinisch relevante ontwikkeling van insuline-antilichamen na langdurige behandeling met Tresiba.

Tabel 2 Resultaten uit open-label klinische studies bij diabetes mellitus type 1

	52 weken behandeling		26 weken behandeling	
	Tresiba ¹	insuline glargine (100 eenheden/ml) ¹	Tresiba ¹	insuline detemir ¹
N	472	157	302	153
HbA _{1c} (%)				
Einde van de studie	7,3	7,3	7,3	7,3
Gemiddelde verandering	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	Verskil: -0,01 [-0,14; 0,11]		Verskil: -0,09[-0,23; 0,05]	
Nuchtere plasmaglucose (mmol/l)				
Einde van de studie	7,8	8,3	7,3	8,9
Gemiddelde verandering	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	Verskil: -0,33 [-1,03; 0,36]		Verskil: -1,66 [-2,37; -0,95]	
Mate van hypoglykemieën (per patiëntjaar blootstelling)				
Ernstig	0,21	0,16	0,31	0,39
Bevestigd ²	42,54	40,18	45,83	45,69
	Verhouding: 1,07 [0,89; 1,28]		Verhouding: 0,98 [0,80; 1,20]	
Bevestigd nachtelijk ²	4,41	5,86	4,14	5,93
	Verhouding: 0,75 [0,59; 0,96]		Verhouding: 0,66 [0,49; 0,88]	

¹ Eenmaal daags regime + insuline aspart voor de insulinebehoefte tijdens maaltijden

² Bevestigde hypoglykemie is gedefinieerd als episoden bevestigd door plasmaglucose < 3,1 mmol/l of doordat de patiënt hulp van derden nodig had. Bevestigde nachtelijke hypoglykemie is gedefinieerd als episoden tussen middernacht en 06:00 uur

Tabel 3 Resultaten uit open-label klinische studies bij insuline-naïeve diabetes mellitus type 2 (insuline start)

	52 weken behandeling		26 weken behandeling	
	Tresiba ¹	insuline glargine (100 eenheden/ml) ¹	Tresiba ¹	insuline glargine (100 eenheden/ml) ¹
N	773	257	228	229
HbA _{1c} (%)				
Einde van de studie	7,1	7,0	7,0	6,9
Gemiddelde verandering	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
	Verskil: 0,09 [-0,04; 0,22]		Verskil: 0,04 [-0,11; 0,19]	
Nuchtere plasmaglucose (mmol/l)				
Einde van de studie	5,9	6,4	5,9	6,3
Gemiddelde verandering	-3,76	-3,30	-3,70	-3,38
	Verskil: -0,43 [-0,74; -0,13]		Verskil: -0,42 [-0,78; -0,06]	
Mate van hypoglykemieën (per patiëntjaar blootstelling)				
Ernstig	0	0,02	0	0
Bevestigd ²	1,52	1,85	1,22	1,42
	Verhouding: 0,82 [0,64; 1,04]		Verhouding: 0,86 [0,58; 1,28]	
Bevestigd nachtelijk ²	0,25	0,39	0,18	0,28
	Verhouding: 0,64 [0,42; 0,98]		Verhouding: 0,64 [0,30; 1,37]	

¹ Eenmaal daags regime + metformine ± DPP-4-remmer

² Bevestigde hypoglykemie is gedefinieerd als episoden bevestigd door plasmaglucose < 3,1 mmol/l of doordat de patiënt hulp van derden nodig had. Bevestigde nachtelijke hypoglykemie is gedefinieerd als episoden tussen middernacht en 06:00 uur

Tabel 4 Resultaten uit open-label klinische studies bij diabetes mellitus type 2: links – voorafgaand basale insuline gebruikers, rechts – insuline-naïef

	52 weken behandeling		26 weken behandeling	
	Tresiba ¹	insuline glargine (100 eenheden/ml) ¹	Tresiba ²	sitagliptine ²
N	744	248	225	222
HbA _{1c} (%)				
Einde van de studie	7,1	7,1	7,2	7,7
Gemiddelde verandering	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
	Verskil: 0,08 [-0,05; 0,21]		Verskil: -0,43 [-0,61; -0,24]	
Nuchtere plasmagluucose (mmol/l)				
Einde van de studie	6,8	7,1	6,2	8,5
Gemiddelde verandering	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	Verskil: -0,29 [-0,65; 0,06]		Verskil: -2,17 [-2,59; -1,74]	
Mate van hypoglykemieën (per patiëntjaar blootstelling)				
Ernstige hypoglykemie	0,06	0,05	0,01	0
Bevestigd ³	11,09	13,63	3,07	1,26
	Verhouding: 0,82 [0,69; 0,99]		Verhouding: 3,81 [2,40; 6,05]	
Bevestigd nachtelijk ³	1,39	1,84	0,52	0,30
	Verhouding: 0,75 [0,58; 0,99]		Verhouding: 1,93 [0,90; 4,10]	

¹ Eenmaal daags regime + insuline aspart voor de insulinebehoefte tijdens maaltijden ± metformine ± pioglitazon

² Eenmaal daags regime ± metformine SU/glinide ± pioglitazon

³ Bevestigde hypoglykemie is gedefinieerd als episoden bevestigd door plasmagluucose < 3,1 mmol/l of doordat de patiënt hulp van derden nodig had. Bevestigde nachtelijke hypoglykemie is gedefinieerd als episoden tussen middernacht en 06:00 uur

Tabel 5 Resultaten uit een open-label klinische studie met Tresiba dosering op flexibel tijdstip bij diabetes mellitus type 2

	26 weken behandeling		
	Tresiba ¹	Tresiba Flex ²	insuline glargine (100 eenheden/ml) ³
N	228	229	230
HbA _{1c} (%)			
Einde van de studie	7,3	7,2	7,1
Gemiddelde verandering	-1,07	-1,28	-1,26
	Verschil: -0,13 [-0,29; 0,03] ⁵		Verschil: 0,04 [-0,12; 0,20]
Nuchter plasmaglucose (mmol/l)			
Einde van de studie	5,8	5,8	6,2
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde	-2,91	-3,15	-2,78
	Verschil: -0,05 [-0,45; 0,35] ⁵		Verschil: -0,42 [-0,82; -0,02]
Mate van hypoglykemieën (per patiëntjaar blootstelling)			
Ernstig	0,02	0,02	0,02
Bevestigd ⁴	3,63	3,64	3,48
	Verhouding: 1,10 [0,79; 1,52] ⁶		Verhouding: 1,03 [0,75; 1,40]
Nachtelijk bevestigd ⁴	0,56	0,63	0,75
	Verhouding: 1,18 [0,66; 2,12] ⁶		Verhouding: 0,77 [0,44; 1,35]

¹ Eenmaal daags regime (bij hoofdmaaltijd 's avonds) + één of twee van de volgende orale bloedglucoseverlagende middelen: SU, metformine of DPP-4-remmer

² Flexibel eenmaal daags regime (met intervallen van circa 8–40 uur tussen doses) + één of twee van de volgende orale bloedglucoseverlagende middelen: SU, metformine of DPP-4-remmer

³ Eenmaal daags regime + één of twee van de volgende orale bloedglucoseverlagende middelen: SU, metformine of DPP-4-remmer

⁴ Bevestigde hypoglykemie is gedefinieerd als episoden bevestigd door plasmaglucose < 3,1 mmol/l of doordat de patiënt hulp van derden nodig had. Bevestigde nachtelijke hypoglykemie is gedefinieerd als episoden tussen middernacht en 06:00 uur

⁵ Het verschil betreft Tresiba Flex – Tresiba

⁶ De verhouding betreft Tresiba Flex/Tresiba.

In een 104 weken durende klinisch studie bereikte 57% van de patiënten met diabetes type 2, behandeld met Tresiba (insuline degludec) in combinatie met metformine, een streefwaarde HbA_{1c} < 7,0%. De overige patiënten zetten de behandeling voort in een 26 weken durende open-labelstudie en werden gerandomiseerd naar toevoeging van liraglutide of een enkele dosis insuline aspart (bij de hoofdmaaltijd). In de insuline degludec + liraglutide-arm werd de insulinedosis met 20% verlaagd om het risico op hypoglykemie te minimaliseren. Toevoeging van liraglutide resulteerde in een statistisch significant sterkere daling van HbA_{1c} (-0,73% voor liraglutide vs. -0,40% voor de comparator, geschatte gemiddelden) en lichaamsgewicht (-3,03 vs. 0,72 kg, geschatte gemiddelden). Het aantal hypoglykemische episoden (per patiëntjaar van blootstelling) was statistisch significant lager wanneer liraglutide werd toegevoegd in vergelijking tot de toevoeging van een enkele dosis insuline aspart (1,0 vs. 8,15; verhouding: 0,13; 95% BI: 0,08 tot 0,21).

Tevens zijn er twee 64 weken durende, gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, cross-over, treat-to-target klinische studies uitgevoerd bij patiënten met ten minste één risicofactor voor hypoglykemieën en met diabetes mellitus type 1 (501 patiënten) of diabetes mellitus type 2 (721 patiënten). Patiënten werden gerandomiseerd naar of Tresiba of insuline glargine (100 eenheden/ml) gevolgd door een cross-over. De studies evalueerden de mate van hypoglykemieën bij behandeling met Tresiba vergeleken met insuline glargine (100 eenheden/ml) (zie tabel 6).

Tabel 6 Resultaten uit de dubbelblinde, cross-over klinische studies bij type 1 en type 2 diabetes mellitus

	Diabetes mellitus type 1		Diabetes mellitus type 2	
	Tresiba ¹	insuline glargine (100 eenheden/ml) ¹	Tresiba ²	insuline glargine (100 eenheden/ml) ²
N	501		721	
HbA _{1c} (%)				
Uitgangswaarde	7,6		7,6	
Einde van de behandeling	6,9	6,9	7,1	7,0
FPG (mmol/l)				
Uitgangswaarde	9,4		7,6	
Einde van de behandeling	7,5	8,4	6,0	6,1
Mate van ernstige hypoglykemieën ³				
Onderhoudsperiode ⁴	0,69	0,92	0,05	0,09
	Verhouding: 0,65 [0,48; 0,89]		Verhouding: 0,54 [0,21; 1,42]	
Mate van ernstige of BG bevestigde symptomatische hypoglykemieën ^{3,5}				
Onderhoudsperiode ⁴	22,01	24,63	1,86	2,65
	Verhouding: 0,89 [0,85; 0,94]		Verhouding: 0,70 [0,61; 0,80]	
Mate van ernstige of BG bevestigde symptomatische nachtelijke hypoglykemieën ^{3,5}				
Onderhoudsperiode ⁴	2,77	4,29	0,55	0,94
	Verhouding: 0,64 [0,56; 0,73]		Verhouding: 0,58 [0,46; 0,74]	

¹ In een eenmaal daags regime + insuline aspart om de maaltijd insulinebehoefte te dekken

² In een eenmaal daags regime ± orale bloedglucoseverlagende middelen (elke combinatie van metformine, dipeptidyl peptidase-4 remmers, alfa-glucosidase remmers, thiazolidinedionen, en natrium/glucose cotransporter-2 remmers)

³ Per patiëntjaar blootstelling

⁴ Episoden vanaf week 16 in elke behandelperiode

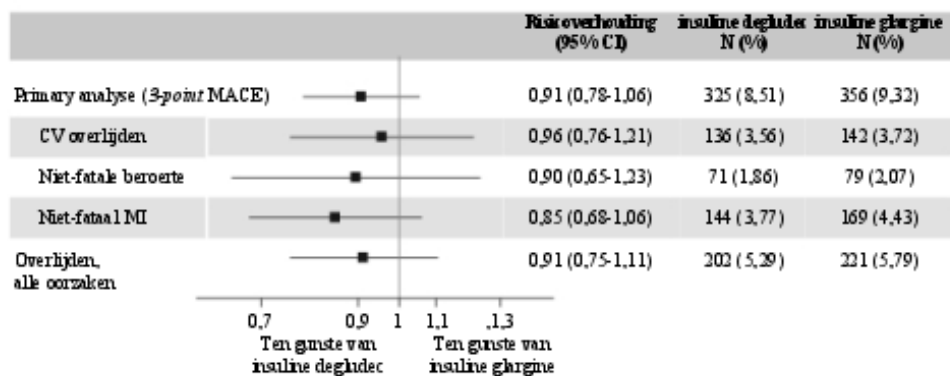
⁵ Bloedglucose (BG) bevestigde symptomatische hypoglykemie werd gedefinieerd als episoden bevestigd door plasmaglucose lager dan 3,1 mmol/l, met symptomen passend bij hypoglykemie. Bevestigde nachtelijke hypoglykemie werd gedefinieerd als episoden tussen middernacht en 06:00 uur.

Cardiovasculaire evaluatie

DEVOTE was een gerandomiseerde, dubbelblinde en *event-driven* klinische studie met een mediane duur van 2 jaar waarbij de cardiovasculaire veiligheid van Tresiba vergeleken werd met insuline glargine (100 eenheden/ml) bij 7.637 patiënten met diabetes mellitus type 2 en een hoog cardiovasculair risico.

De primaire analyse was de tijd sinds randomisatie tot het eerste optreden van één van drie ernstige cardiovasculaire events (*major adverse cardiovascular events* – MACE), gedefinieerd als cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. De studie was ontworpen als een non-inferioriteitsstudie, waarbij Tresiba werd vergeleken met insuline glargine, om de vooraf gespecificeerde marge van 1,3 voor de risicoverhouding (*hazard-ratio* – HR) van MACE uit te sluiten. De cardiovasculaire veiligheid van Tresiba in vergelijking tot insuline glargine werd bevestigd (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (afbeelding 2).

Resultaten uit de subgroep-analyses (bijv. geslacht, gemiddelde duur van diabetes, CV risicogroep en vorig insuline-regime) werden bij de primaire analyse geschaard.



N: Aantal personen met een eerste EAC bevestigde gebeurtenis gedurende de studie. %: Percentage van personen met een eerste EAC bevestigde gebeurtenis ten opzichte van het aantal gerandomiseerde personen. EAC: onafhankelijke beoordelingscommissie. CV: cardiovasculair. MI: myocardiinfarct. BI: 95% betrouwbaarheidsinterval.

Abbeelding 2 Forestplot van analyse van de samengestelde 3-point MACE en individuele cardiovasculaire eindpunten in DEVOTE

Bij aanvang van de studie was in beide behandelingsgroepen het HbA_{1c} 8,4% en na 2 jaar was deze 7,5% bij zowel Tresiba als insuline glargine. Tresiba was superieur vergeleken met insuline glargine wat betreft een lagere frequentie van ernstige hypoglykemische episoden en een lager aantal proefpersonen ervoer ernstige hypoglykemie. De mate van nachtelijke ernstige hypoglykemieën was significant lager voor Tresiba vergeleken met insuline glargine (tabel 7).

Tabel 7 Resultaten uit DEVOTE

	Tresiba ¹	insuline glargine (100 eenheden/ml) ¹
N	3.818	3.819
Mate van hypoglykemieën (per 100 patiëntjaren observatie)		
Ernstig	3,70	6,25
	Incidentieratio: 0,60 [0,48; 0,76]	
Nachtelijk ernstig ²	0,65	1,40
	Incidentieratio: 0,47 [0,31; 0,73]	
Deel van de patiënten met hypoglykemieën (percentage patiënten)		
Ernstig	4,9	6,6
	Odds ratio: 0,73 [0,60; 0,89]	

¹ Als aanvulling op de standaardbehandeling voor diabetes en cardiovasculaire aandoeningen

² Nachtelijk ernstige hypoglykemie werd gedefinieerd als episoden tussen middernacht en 06:00 uur.

Zwangerschap

Tresiba is onderzocht in een open-label, gerandomiseerde, actief gecontroleerde klinische studie waarbij zwangere vrouwen met diabetes mellitus type 1 binnen een basaal-bolusbehandelingsschema werden behandeld met Tresiba (92 vrouwen) of insuline detemir (96 vrouwen) als basale insuline, beide in combinatie met insuline aspart als maaltijdinsuline (EXPECT).

Tresiba was non-inferieur aan insuline detemir zoals gemeten door middel van HbA_{1c} bij het laatste geplande HbA_{1c}-bezoek voorafgaand aan de bevalling, na 16 weken zwangerschap. Bovendien werd geen verschil tussen behandelingsgroepen waargenomen bij glykemische controle (verandering in HbA_{1c}, FPG en PPG) tijdens de zwangerschap.

Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen tussen Tresiba en insuline detemir voor de maternale veiligheidseindpunten: hypoglykemie, vroeggeboorte en bijwerkingen tijdens de zwangerschap. Pre-eclampsie werd gemeld bij 12 patiënten die werden behandeld met Tresiba (13,2%) en bij 7 patiënten die werden behandeld met insuline detemir (7,4%). Een niet-geplande keizersnede werd gemeld bij 23 patiënten (25,3%) die werden behandeld met Tresiba en bij 15 patiënten (16,0%) die werden behandeld met insuline detemir. Het merendeel van de bijwerkingen die in beide groepen werden gemeld, was niet ernstig, mild van aard, waarschijnlijk niet gerelateerd aan het studiemiddel en had als uitkomst "hersteld/opgelost". Er werden geen sterfgevallen gemeld aangaande de patiënten die waren gerandomiseerd in de studie.

Er werden geen perinatale of neonatale sterfgevallen gemeld. Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen tussen Tresiba en insuline detemir op de zwangerschapseindpunten (vroeg foetaal overlijden, aanwezigheid van ernstige afwijkingen, neonatale hypoglykemie, perinatale mortaliteit, neonatale mortaliteit, foetale macrosomie, groot in relatie tot de zwangerschapsduur, en bijwerkingen bij de pasgeborene tijdens de eerste 30 dagen na de geboorte).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tresiba bij:

- Neonaten en zuigelingen vanaf de geboorte tot 12 maanden met diabetes mellitus type 1 en kinderen vanaf de geboorte tot 10 jaar met diabetes mellitus type 2, met als reden dat de ziekte of aandoening waarvoor het geneesmiddel is bedoeld, niet optreedt bij de genoemde pediatrie subgroep (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

De werkzaamheid en veiligheid van Tresiba zijn onderzocht in een 1:1 gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studie bij kinderen en adolescenten met diabetes mellitus type 1 gedurende een periode van 26 weken (n=350), gevolgd door een 26 weken durende verlenging (n=280). Ingesloten in de Tresiba-arm waren 43 kinderen van 1-5 jaar, 70 kinderen van 6-11 jaar en 61 adolescenten van 12-17 jaar. Eenmaal daags toegediende Tresiba toonde een vergelijkbare verlaging van het HbA_{1c} op week 52 en een grotere verlaging van het nuchtere plasmaglucose ten opzichte van de uitgangswaarde dan het vergelijkende middel insuline detemir dat eenmaal daags of tweemaal daags werd toegediend. Dit werd bereikt met een 30% lagere dagdosering Tresiba ten opzichte van insuline detemir. Het aantal ernstige hypoglykemieën (aantal voorvallen per patiëntjaar blootstelling), (ISPAD definitie 0,51 vs. 0,33), bevestigde hypoglykemieën (57,71 vs. 54,05) en nachtelijke bevestigde hypoglykemieën (6,03 vs. 7,60) waren vergelijkbaar bij Tresiba versus insuline detemir. In beide behandelingsarmen hadden kinderen van 6-11 jaar een numeriek hoger aantal bevestigde hypoglykemieën dan de andere leeftijdsgroepen. Een numeriek hoger aantal ernstige hypoglykemieën werd gezien bij kinderen van 6-11 jaar in de Tresiba-arm. Het aantal hyperglykemieën met ketoses was significant lager voor Tresiba versus insuline detemir, respectievelijk 0,68 en 1,09. Er werden geen veiligheidsproblemen vastgesteld met Tresiba met betrekking tot bijwerkingen en standaard veiligheidsparameters. De ontwikkeling van antilichamen kwam sporadisch voor en had geen klinische gevolgen. Werkzaamheids- en veiligheidsgegevens voor adolescentie patiënten met diabetes mellitus type 2 zijn geëxtrapoleerd uit gegevens voor adolescentie en volwassen patiënten met diabetes mellitus type 1 en volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2. Resultaten ondersteunen het gebruik van Tresiba bij adolescentie patiënten met diabetes mellitus type 2.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane injectie vormen zich oplosbare en stabiele multihexameren die een insulinedepot vormen in het subcutane weefsel. Monomeren van insuline degludec worden geleidelijk afgescheiden van de multihexameren, wat resulteert in een langzame en continue afgifte van insuline degludec aan de circulatie.

Steady-state van de serumconcentratie wordt 2-3 dagen na dagelijkse toediening van Tresiba bereikt.

Gedurende een periode van 24 uur met eenmaal daagse behandeling was de blootstelling aan insuline degludec gelijkmatig verdeeld tussen de eerste en tweede 12 uur. De verhouding tussen AUC_{IDeg,0-12u,SS} en AUC_{IDeg,T,SS} was 0,5.

Distributie

De affiniteit van insuline degludec met serumalbumine komt overeen met een plasmaproteïnebinding van >99% in humaan plasma.

Biotransformatie

De afbraak van insuline degludec is vergelijkbaar met die van humane insuline. Geen van de gevormde metabolieten is actief.

Eliminatie

De halfwaardetijd na subcutane toediening van Tresiba wordt bepaald door de absorptiesnelheid vanuit het subcutane weefsel. De halfwaardetijd van Tresiba is ongeveer 25 uur, onafhankelijk van de dosis.

Lineariteit

Dosisproportionaliteit in de totale blootstelling wordt waargenomen na subcutane toediening binnen het therapeutische dosisbereik. In directe vergelijking wordt door Tresiba 100 eenheden/ml en Tresiba 200 eenheden/ml voldaan aan de vereisten voor bio-equivalentie (gebaseerd op AUC_{IDeg,T,SS} en C_{max,IDeg,SS}).

Geslacht

De farmacokinetische eigenschappen van dit geneesmiddel vertonen geen verschillen tussen de geslachten.

Ouderen, ras, nier- en leverinsufficiëntie

Er zijn wat betreft farmacokinetische eigenschappen van insuline degludec geen verschillen waargenomen tussen oudere en jongere volwassen patiënten, tussen rassen of tussen gezonde personen en patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

Pediatrie patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van insuline degludec bij kinderen (1-11 jaar) en adolescenten (12-18 jaar) waren bij steady-state vergelijkbaar met de farmacokinetische eigenschappen waargenomen bij volwassenen met diabetes mellitus type 1. De totale blootstelling na een eenmalige dosis was echter hoger bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen met diabetes mellitus type 1.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

De verhouding tussen de mitogene en metabolische sterkte van insuline degludec is vergelijkbaar met die van humane insuline.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol
Metacresol
Fenol
Zinkacetaat
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

Stoffen die aan Tresiba worden toegevoegd kunnen leiden tot afbraak van insuline degludec.

Tresiba mag niet worden toegevoegd aan infusievloeistoffen.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

Tresiba 100 eenheden/ml FlexTouch/FlexPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Na ingebruikname of wanneer meegenomen als reserve mag het geneesmiddel maximaal 8 weken worden bewaard. Bewaren beneden 30°C. Kan in de koelkast bewaard worden (2°C – 8°C). Houd de dop op de pen ter bescherming tegen licht.

Tresiba 200 eenheden/ml FlexTouch oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Na ingebruikname of wanneer meegenomen als reserve mag het geneesmiddel maximaal 8 weken worden bewaard. Bewaren beneden 30°C. Kan in de koelkast bewaard worden (2°C – 8°C). Houd de dop op de pen ter bescherming tegen licht.

Tresiba 100 eenheden/ml Penfill oplossing voor injectie in patroon

Na ingebruikname of wanneer meegenomen als reserve mag het geneesmiddel maximaal 8 weken worden bewaard. Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast bewaren. De patronen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tresiba 100 eenheden/ml FlexTouch/FlexPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Voor ingebruikname:

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Uit de buurt houden van het vrieselement.

Houd de dop op de pen ter bescherming tegen licht.

Tresiba 200 eenheden/ml FlexTouch oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Voor ingebruikname:

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Uit de buurt houden van het vrieselement.

Houd de dop op de pen ter bescherming tegen licht.

Tresiba 100 eenheden/ml Penfill oplossing voor injectie in patroon

Voor ingebruikname:

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Uit de buurt houden van het vrieselement.

De patronen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ingebruikname, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tresiba 100 eenheden/ml FlexTouch oplossing voor injectie in voorgevulde pen

3 ml oplossing in een patroon (type 1 glas) met een zuiger (halobutyl) en een gelamineerde rubberen laag (halobutyl/poly-isopreen) in een voorgevulde wegwerppen voor meervoudig gebruik gemaakt van polypropyleen.

Verpakkingsgrootten van 1 (met of zonder naalden), 5 (zonder naalden) en een multiverpakking van 10 (2 verpakkingen met 5) (zonder naalden) voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Tresiba 200 eenheden/ml FlexTouch oplossing voor injectie in voorgevulde pen

3 ml oplossing in een patroon (type 1 glas) met een zuiger (halobutyl) en een gelamineerde rubberen laag (halobutyl/poly-isopreen) in een voorgevulde wegwerppen voor meervoudig gebruik gemaakt van polypropyleen.

Verpakkingsgrootten van 1 (met of zonder naalden), 2 (zonder naalden), 3 (zonder naalden), 5 (zonder naalden) en een multiverpakking van 6 (2 verpakkingen met 3) (zonder naalden) voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Tresiba 100 eenheden/ml Penfill oplossing voor injectie in patroon

3 ml oplossing in een patroon (type 1 glas) met een zuiger (halobutyl) en een gelamineerde rubberen laag (halobutyl/poly-isopreen) in een kartonnen doosje.

Verpakkingsgrootten van 5 en 10 patronen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Tresiba 100 eenheden/ml FlexPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen

3 ml oplossing in een patroon (type 1 glas) met een zuiger (halobutyl) en een gelamineerde rubberen laag (halobutyl/poly-isopreen) in een voorgevulde wegwerppen voor meervoudig gebruik gemaakt van polypropyleen.

Verpakkingsgrootten van 5 voorgevulde pennen van 3 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel mag maar door één persoon worden gebruikt. Het mag niet opnieuw worden gevuld.

Tresiba mag niet worden gebruikt indien de oplossing niet helder en kleurloos is.

Tresiba dat bevroren is geweest, mag niet worden gebruikt.

Voor elk gebruik moet altijd een nieuwe naald worden bevestigd. Naalden mogen niet worden hergebruikt. De patiënt moet na elke injectie de naald weggooien.

In het geval van een verstopte naald moet de patiënt de instructies volgen die beschreven staan in de rubriek gebruiksaanwijzing van de bijsluiters.

Al het afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Voor gedetailleerde gebruiksaanwijzing, zie de bijsluiters.

Tresiba in een voorgevulde pen is beschikbaar in twee sterktes. 'Tresiba 100 eenheden/ml' of 'Tresiba 200 eenheden/ml' is duidelijk weergegeven op het penetiket en de verpakking.

Tresiba 100 eenheden/ml FlexTouch oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Verpakking en etiket van Tresiba 100 eenheden/ml zijn lichtgroen.

De voorgevulde pen is ontworpen voor gebruik met NovoFine/NovoTwist injectienaalden met een maximale lengte van 8 mm.

De pen levert 1–80 eenheden, in stappen van 1 eenheid. De gedetailleerde gebruiksaanwijzing, bijgesloten bij de voorgevulde pen, moet worden opgevolgd.

Tresiba 200 eenheden/ml FlexTouch oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Verpakking en etiket van Tresiba 200 eenheden/ml zijn donkergroengestreept met de sterkteaanduiding tegen een rood achtergrondkader.

De voorgevulde pen is ontworpen voor gebruik met NovoFine/NovoTwist injectienaalden met een maximale lengte van 8 mm.

De pen levert 2–160 eenheden, in stappen van 2 eenheden. De gedetailleerde gebruiksaanwijzing, bijgesloten bij de voorgevulde pen, moet worden opgevolgd.

Tresiba 100 eenheden/ml Penfill oplossing voor injectie in patroon

De patroon is ontworpen voor gebruik met Novo Nordisk toedieningssysteem (duurzame hulpmiddelen voor herhaald gebruik, niet bijgesloten in de verpakking) en NovoFine/NovoTwist injectienaalden met een maximale lengte van 8 mm. De gedetailleerde gebruiksaanwijzing, bijgesloten bij het toedieningssysteem, moet worden opgevolgd.

Tresiba 100 eenheden/ml FlexPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Verpakking en etiket van Tresiba 100 eenheden/ml zijn lichtgroen.

De voorgevulde pen is ontworpen voor gebruik met NovoFine/NovoTwist injectienaalden met een maximale lengte van 8 mm. De pen levert 1–60 eenheden, in stappen van 1 eenheid. De gedetailleerde gebruiksaanwijzing, bijgesloten bij de voorgevulde pen, moet worden opgevolgd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
DK-2880 Bagsvaerd
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tresiba 100 eenheden/ml FlexTouch oplossing voor injectie in voorgevulde pen

EU/1/12/807/001
EU/1/12/807/002
EU/1/12/807/003
EU/1/12/807/004
EU/1/12/807/005

Tresiba 200 eenheden/ml FlexTouch oplossing voor injectie in voorgevulde pen

EU/1/12/807/009
EU/1/12/807/006
EU/1/12/807/010
EU/1/12/807/012
EU/1/12/807/013
EU/1/12/807/015
EU/1/12/807/016

Tresiba 100 eenheden/ml FlexPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen

EU/1/12/807/017

Tresiba 100 eenheden/ml Penfill oplossing voor injectie in patroon

EU/1/12/807/007
EU/1/12/807/008

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 januari 2013

Datum van laatste verlenging: 21 september 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.