ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ryzodeg 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Ryzodeg 100 unità/mL soluzione iniettabile in cartuccia

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL della soluzione contiene 100 unità di insulina degludec/insulina aspart* in rapporto 70/30 (equivalente a 2,56 mg di insulina degludec e 1,05 mg di insulina aspart).

Ryzodeg 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 300 unità di insulina degludec/insulina aspart in 3 mL di soluzione.

Ryzodeg 100 unità/mL soluzione iniettabile in cartuccia
Ogni cartuccia contiene 300 unità di insulina degludec/insulina aspart in 3 mL di soluzione.

*Prodotte con la tecnologia del DNA ricombinante da *Saccharomyces cerevisiae.*

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Ryzodeg 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita.
Soluzione iniettabile. (FlexTouch).

Ryzodeg 100 unità/mL soluzione iniettabile in cartuccia.
Soluzione iniettabile (Penfill).

Soluzione limpida, incolore, neutra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Questo medicinale è un medicinale insulinico solubile, costituito dall'insulina basale degludec e dall'insulina prandiale aspart ad azione rapida.

La potenza degli analoghi dell'insulina, compreso Ryzodeg, è espressa in unità. Una (1) unità di questa insulina corrisponde a 1 unità internazionale di insulina umana, 1 unità di insulina glargine, 1 unità di insulina detemir o 1 unità di insulina aspart bifasica.

Ryzodeg deve essere dosato in base alle esigenze individuali del paziente. Si raccomanda che gli aggiustamenti della dose siano basati sulle misurazioni della glicemia a digiuno.

Un aggiustamento della dose può rendersi necessario se i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

Pazienti con diabete mellito di tipo 2

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ryzodeg può essere somministrato una o due volte al giorno con il(i) pasto(i) principale(i), da solo, in associazione con medicinali antidiabetici orali e in combinazione con un'insulina in bolo (vedere paragrafo 5.1). Quando si usa Ryzodeg una volta al giorno, deve essere considerato il passaggio a due volte al giorno quando sono necessarie dosi più elevate, ad esempio per evitare l'ipoglicemia. Dividere la dose in base alle esigenze individuali del paziente e somministrarla insieme ai pasti principali.

Pazienti con diabete mellito di tipo 1
Ryzodeg può essere somministrato una volta al giorno durante i pasti in combinazione con un'insulina ad azione breve/rapida somministrata in corrispondenza degli altri pasti.

Flessibilità degli orari di somministrazione
Ryzodeg permette flessibilità negli orari di somministrazione dell'insulina, purché venga somministrato con il pasto o i pasti principali.

Se il paziente salta una dose di questo medicinale, può iniettarsi la dose mancata con il pasto principale seguente di quel giorno e successivamente riprendere lo schema di somministrazione abituale. I pazienti non devono usare una dose extra per compensare una dose saltata.

Inizio del trattamento
Pazienti con diabete mellito di tipo 2
La dose iniziale giornaliera totale raccomandata è di 10 unità con il pasto o i pasti, seguita da aggiustamenti posologici individuali.

Pazienti con diabete mellito di tipo 1
La dose iniziale raccomandata di Ryzodeg è il 60-70% del fabbisogno insulinico giornaliero totale. Questo medicinale deve essere usato una volta al giorno in corrispondenza del pasto, in combinazione con un'insulina ad azione breve/rapida agli altri pasti. Seguono aggiustamenti posologici individuali.

Trasferimento da altri medicinali insulinici
Si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il periodo di transizione e nelle settimane seguenti. Dosaggi e tempi di somministrazione di medicinali insulinici concomitanti ad azione rapida/breve o di altri trattamenti antidiabetici concomitanti possono necessitare di un aggiustamento.

Pazienti con diabete mellito di tipo 2
I pazienti precedentemente in trattamento con una terapia insulinica basale o premiscelata una volta al giorno possono essere convertiti unità per unità a Ryzodeg una o due volte al giorno alla stessa dose totale di insulina corrispondente alla dose di insulina giornaliera totale precedente del paziente.

I pazienti precedentemente in trattamento con una terapia insulinica basale o premiscelata più di una volta al giorno possono essere convertiti unità per unità a Ryzodeg una o due volte al giorno alla stessa dose totale di insulina corrispondente alla precedente dose di insulina giornaliera totale del paziente.

I pazienti che passano da una terapia insulinica basal-bolus a Ryzodeg dovranno convertire la dose in base alle loro esigenze individuali. In generale, il trattamento dei pazienti viene iniziato allo stesso numero di unità basali.

Pazienti con diabete mellito di tipo 1
La dose iniziale raccomandata di Ryzodeg è il 60-70% del fabbisogno insulinico giornaliero totale in combinazione con un'insulina ad azione breve/rapida agli altri pasti. Seguono aggiustamenti posologici individuali.

Popolazioni particolari
Anziani(≥ 65 anni)
Ryzodeg può essere utilizzato negli anziani. Occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio dell'insulina su base individuale (vedere paragrafo 5.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Insufficienza renale ed epatica
Ryzodeg può essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale ed epatica. Occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio dell'insulina su base individuale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
Non vi è nessuna esperienza clinica nell'uso di questo medicinale nei bambini al di sotto di 2 anni di età. Questo medicinale può essere utilizzato in adolescenti e bambini dall'età di 2 anni (vedere paragrafo 5.1). Nel passaggio da un altro regime insulinico a Ryzodeg, la riduzione della dose dell'insulina deve essere considerata su base individuale per minimizzare il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Ryzodeg deve essere utilizzato con particolare cautela in bambini da 2 a 5 anni di età poiché i risultati degli studi clinici indicano che può esserci un maggiore rischio di ipoglicemia severa in bambini in questa fascia di età (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1).

Modo di somministrazione
Esclusivamente per uso sottocutaneo.

Questo medicinale non deve essere somministrato per via endovenosa, poiché ciò può provocare ipoglicemia severa.
Questo medicinale non deve essere somministrato per via intramuscolare, poiché ciò può modificare l'assorbimento.
Questo medicinale non deve essere usato nei microinfusori.
Questo medicinale non deve essere aspirato in una siringa dalla cartuccia della penna preriempita (vedere paragrafo 4.4).

Ryzodeg è somministrato per via sottocutanea tramite iniezione nella parete addominale, nella parte superiore del braccio o nella coscia. I siti di iniezione devono essere sempre ruotati entro la stessa regione per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

I pazienti devono essere istruiti ad utilizzare sempre un nuovo ago. Il riutilizzo degli aghi per penna da insulina aumenta il rischio di ostruzione degli aghi stessi, che può causare un dosaggio inferiore o un sovradosaggio. In presenza di aghi ostruiti, i pazienti devono seguire le istruzioni descritte nelle istruzioni per l'uso presenti nel foglio illustrativo (vedere paragrafo 6.6).

Ryzodeg 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Ryzodeg è fornito in una penna preriempita (FlexTouch) progettata per essere impiegata con gli aghi per iniezione NovoFine o NovoTwist. La penna preriempita eroga 1-80 unità con incrementi di 1 unità.

Ryzodeg 100 unità/mL soluzione iniettabile in cartuccia
Ryzodeg è fornito in una cartuccia (Penfill) progettata per essere utilizzata con dispositivi di somministrazione per insulina Novo Nordisk e aghi da iniezione NovoFine o NovoTwist.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipoglicemia
La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre ipoglicemia.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico del paziente (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9).
Nei bambini, deve essere fatta particolare attenzione alla combinazione di dosi di insulina con l'assunzione di cibo e con l'attività fisica per minimizzare il rischio di ipoglicemia. Ryzodeg può essere associato a maggiore occorrenza di ipoglicemia severa nella popolazione pediatrica se confrontato ad un regime di bolo basale, in particolare nei bambini da 2 a 5 anni (vedere paragrafo 5.1). Per questo gruppo di età, Ryzodeg deve essere valutato su base individuale.

I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della glicemia, ad esempio grazie ad una terapia insulinica intensificata, devono essere informati che possono andare incontro ad una modifica degli usuali sintomi iniziali della ipoglicemia. I comuni sintomi iniziali possono non comparire nei pazienti con diabete di lunga data.

L'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni e stati febbrili, di solito aumenta il fabbisogno insulinico del paziente. Malattie concomitanti del rene, del fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere modifiche della dose di insulina.

Come per tutte le altre insuline basali o medicinali insulinici con una componente basale, l'effetto prolungato di Ryzodeg può ritardare il recupero dall'ipoglicemia.

Iperglicemia
In situazioni di iperglicemia severa si raccomanda la somministrazione di insulina ad azione rapida.

Una posologia inadeguata e/o l'interruzione del trattamento in pazienti che necessitano di insulina possono portare a iperglicemia e potenzialmente a chetoacidosi diabetica. Inoltre l'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni, può portare a iperglicemia e quindi aumentare il fabbisogno insulinico.

I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetonemico. Nel diabete mellito di tipo 1, le iperglicemie non trattate possono condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Ai pazienti deve essere indicato di ruotare continuamente il sito di iniezione per ridurre il rischio di insorgenza di lipodistrofia e amiloidosi cutanea. Esiste un rischio potenziale di ritardato assorbimento di insulina e peggioramento del controllo della glicemia se le iniezioni di insulina vengono praticate nei siti che presentano queste condizioni. È stato segnalato che il cambiamento repentino del sito di iniezione in un'area non interessata determina ipoglicemia. Si consiglia di monitorare il glucosio ematico dopo avere cambiato sito di iniezione da un'area interessata ad un'area non interessata; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

Trasferimento da altri medicinali insulinici
Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo, marca o produttore di insulina deve essere effettuato sotto controllo medico e può rendere necessario un aggiustamento posologico.

Associazione di pioglitazone e medicinali insulinici
Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l'uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento combinato di pioglitazone e Ryzodeg. Se è utilizzata la terapia combinata, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi qualsiasi peggioramento dei sintomi.

Disturbi oculari

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L’intensificarsi della terapia insulinica con un improvviso miglioramento del controllo glicemico può essere associato ad un temporaneo peggioramento della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio della progressione della retinopatia diabetica.

Prevenzione di associazioni accidentali
I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l’etichetta dell’insulina prima di ogni iniezione al fine di evitare associazioni accidentali di Ryzodeg con altri medicinali insulinici.

I pazienti devono controllare visivamente le unità misurate sul contatore della dose della penna. Pertanto si richiede che i pazienti che si auto-iniettano possano leggere il contatore della dose sulla penna. I pazienti non vedenti o che hanno problemi di vista devono essere istruiti per avere sempre aiuto/assistenza di un'altra persona con una buona vista e istruita nell'utilizzo del dispositivo per insulina.

Per evitare errori di dosaggio e potenziali sovradosaggi, i pazienti e gli operatori sanitari non devono mai usare una siringa per aspirare il medicinale dalla cartuccia della penna preriempita.

In presenza di aghi ostruiti, i pazienti devono seguire le istruzioni descritte nelle istruzioni per l’uso presenti nel foglio illustrativo (vedere paragrafo 6.6).

Anticorpi anti-insulina
La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi, la presenza di anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento della dose di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.

Sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose. Questo significa che è essenzialmente ‘senza sodio’.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Numerosi farmaci interagiscono con il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno insulinico
Medicinali antidiabetici orali, agonisti del recettore del GLP-1, inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), beta-bloccanti, inibitori dell’enzima convertitore dell’angiotensina (ACE), salicilati, steroidi anabolizzanti e sulfonammidi.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno insulinico
Contraccettivi orali, tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell’ipoglicemia.

Octreotide e lanreotide possono aumentare o ridurre il fabbisogno insulinico.

L’alcool può intensificare o ridurre gli effetti ipoglicemici dell’insulina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non sono disponibili dati clinici relativi all’uso di questo medicinale in donne in gravidanza.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra l'insulina degludec e l'insulina umana relativamente all'embriotossicità e alla teratogenicità.

In generale, si raccomandano un controllo intensificato della glicemia ed il monitoraggio delle donne affette da diabete sia durante la pianificazione della gravidanza che durante la gravidanza stessa. Il fabbisogno di insulina solitamente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Dopo il parto, il fabbisogno insulinico torna normalmente ai valori precedenti la gravidanza.

Allattamento
Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di Ryzodeg durante l'allattamento. Nei ratti, l'insulina degludec è stata secreta nel latte; la concentrazione nel latte era inferiore a quella nel plasma.

Non è noto se l'insulina degludec/insulina aspart sia escreta nel latte materno. Non si prevedono effetti metabolici su neonati/lattanti.

Fertilità
Studi con l'insulina degludec sulla riproduzione animale non hanno rivelato effetti avversi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Questo medicinale non ha alcun effetto o ha effetto trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia la capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze si deve considerare se sia opportuno guidare..

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
L'ipoglicemia è la reazione avversa osservata più di frequente durante il trattamento (vedere paragrafo 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' sotto riportato).

Tabella delle reazioni avverse
Le reazioni avverse elencate di seguito sono basate su dati di sperimentazioni cliniche e classificate in base alla Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100 e < 1/10); non comune (≥ 1/1.000 e < 1/100); raro (≥ 1/10.000 e < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazione avversa**
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Ipersensibilità Orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Ipoglicemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Lipodistrofia Amiloidosi cutanea†
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Reazioni in sede di iniezione
	Non comune	Edema periferico

† ADR da fonti post-marketing.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi del sistema immunitario

Con i preparati insulinici possono verificarsi reazioni allergiche. Le reazioni allergiche di tipo immediato all'insulina stessa o ai suoi eccipienti potrebbero essere potenzialmente letali.

Con Ryzodeg sono state riferite raramente ipersensibilità (manifestata sotto forma di gonfiore della lingua e delle labbra, diarrea, nausea, stanchezza e prurito) e orticaria.

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia severa può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia si manifestano di solito all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza inusuali, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Si possono verificare lipodistrofia (incluse lipoipertrofia, lipoatrofia) e amiloidosi cutanea nel sito di iniezione che rallentano l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area di iniezione può contribuire a ridurre o prevenire l'insorgenza di queste condizioni (vedere paragrafo 4.4.).

Reazioni in sede di iniezione

Si sono verificate reazioni in sede di iniezione (compresi ematoma, dolore, emorragia, eritema, noduli, gonfiore, alterazione del colore della pelle, prurito, calore e formazione di masse nel sito di iniezione) in pazienti trattati con Ryzodeg. Queste reazioni di solito sono lievi e transitorie e normalmente scompaiono proseguendo il trattamento.

Popolazione pediatrica

Ryzodeg è stato somministrato a bambini e adolescenti fino a 18 anni per valutare le proprietà farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate in uno studio clinico condotto su bambini da 2 a meno di 18 anni. La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica non indicano differenze rispetto all'esperienza nella popolazione diabetica generale ad eccezione di un segnale di maggiore occorenza di ipoglicemia severa rispetto ad una popolazione pediatrica in regime di bolo basale, in particolare nei bambini da 2 a 5 anni di età (vedere paragrafo 4.2, 4.4 e 5.1)..

Altre popolazioni particolari

In base ai risultati delle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione nazionale riportato nell' Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio dell'insulina. Tuttavia l'ipoglicemia si può sviluppare in fasi sequenziali se al paziente è somministrata più insulina del necessario:

- Gli episodi ipoglicemici severi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o di altri prodotti contenenti zucchero. Pertanto si raccomanda ai pazienti di portare sempre con sé prodotti contenenti glucosio.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- Gli episodi ipoglicemici gravi, quando il paziente non è in grado di autosomministrarsi il trattamento, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona che ha ricevuto una istruzione appropriata oppure con glucosio endovena somministrato da personale sanitario. Il glucosio deve essere somministrato endovena nel caso in cui il paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone. Una volta recuperato lo stato di coscienza si consiglia la somministrazione di carboidrati per bocca al fine di prevenire una ricaduta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci utilizzati nel diabete. Insuline ed analoghi per uso iniettabile, ad azione intermedia o a lunga durata in associazione con azione rapida. Codice ATC: A10AD06.

Meccanismo d'azione
L'insulina degludec e l'insulina aspart si legano specificamente al recettore dell'insulina umana e inducono gli stessi effetti farmacologici dell'insulina umana.

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato.

Effetti farmacodinamici
L'effetto farmacodinamico di Ryzodeg è distintamente separato per le due componenti (Figura 1) e il profilo di azione che ne risulta rispecchia le singole componenti, l'insulina aspart ad azione rapida e la componente basale, l'insulina degludec.

La componente basale di Ryzodeg (insulina degludec) forma multi-esameri solubili quando Ryzodeg viene iniettato per via sottocutanea, determinando un deposito da cui l'insulina degludec viene assorbita continuamente e lentamente nella circolazione portando a un effetto ipoglicemizzante uniforme e stabile. Questo effetto viene mantenuto nella co-formulazione con l'insulina aspart e non interferisce con i monomeri di insulina aspart ad azione rapida.

Ryzodeg ha una rapida insorgenza d'azione; l'effetto inizia poco dopo l'iniezione e offre una copertura prandiale, mentre la componente basale ha un profilo di azione uniforme e stabile che offre una copertura continua del fabbisogno insulinico basale. La durata di azione di una dose singola di Ryzodeg supera le 24 ore.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

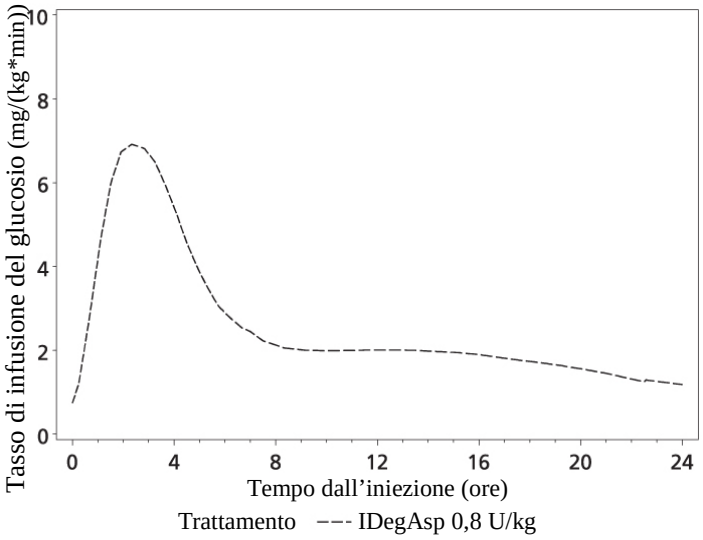


Figura 1: Farmacodinamica, dose singola – Profilo medio del tasso di infusione del glucosio – Pazienti con diabete di tipo 1 – 0,8 U/kg Ryzodeg – Sperimentazione 3539

Gli effetti ipoglicemizzanti totali e massimi di Ryzodeg aumentano in modo lineare con l'incremento delle dosi. Lo steady state si raggiunge dopo 2-3 giorni dalla somministrazione della dose.

Non vi è differenza nell'effetto farmacodinamico di questo medicinale tra i pazienti anziani e giovani.

Efficacia clinica e sicurezza

Sono stati condotti sette studi clinici internazionali, randomizzati, controllati, in aperto, treat-to-target, tra le 26 settimane e le 52 settimane, in cui complessivamente 1761 pazienti con diabete mellito (uno studio coinvolgeva 362 pazienti con diabete mellito di tipo 1 e sei studi coinvolgevano 1399 pazienti con diabete mellito di tipo 2) sono stati trattati con Ryzodeg. Ryzodeg somministrato una volta al giorno è stato messo a confronto con insulina glargine (100 unità/mL) (IGlar) una volta al giorno in due sperimentazioni condotte in pazienti con diabete mellito di tipo 2 (Tabella 1). Ryzodeg due volte al giorno è stato messo a confronto con insulina aspart 30 bifasica (BIAsp 30) due volte al giorno in due sperimentazioni condotte nel diabete mellito di tipo 2 (Tabella 2) e con insulina degludeg (IDeg) una volta al giorno più insulina aspart (IAsp) 2-4 volte al giorno in uno studio sul diabete mellito di tipo 2. In uno studio sul diabete mellito di tipo 2 Ryzodeg una volta al giorno è stato confrontato con insulina glargine (IGlar) una volta al giorno più insulina aspart (IAsp) una volta al giorno. Dopo 26 settimane di trattamento, la dose di Ryzodeg può essere suddivisa in 2 somministrazioni al giorno. In tutti gli studi sul diabete mellito di tipo 2, erano ammessi farmaci antidiabetici orali (OAD). Ryzodeg una volta al giorno più insulina aspart (IAsp) è stato messo a confronto con insulina detemir (IDet) una volta al giorno o 2 volte al giorno più IAsp in pazienti con diabete mellito di tipo 1 (Tabella 3).

In 6 delle 7 sperimentazioni è stata confermata la non inferiorità nella variazione di HbA_{1c} dal basale alla fine della sperimentazione quando portato a target il paziente, mentre la non inferiorità non è stata confermata in uno studio sul diabete mellito di tipo 2 (che confrontava IDegAsp 2 volte al giorno con IDeg una volta al giorno più IAsp 2-4 volte al giorno).

Non vi è uno sviluppo clinicamente rilevante di anticorpi anti-insulina dopo il trattamento a lungo termine con Ryzodeg.

Pazienti con diabete mellito di tipo 2

In due studi clinici in un regime di associazione di insulina e OAD comprendente pazienti con diabete mellito di tipo 2 sia insulina naïve (non trattati con l'insulina) che già trattati con insulina (intensificazione dell'insulina), Ryzodeg una volta al giorno mostra un controllo glicemico (HbA_{1c}) simile a quello di IGlar (somministrata secondo indicazioni) (Tabella 1). Dal momento che Ryzodeg contiene un'insulina rapida (insulina aspart), il controllo glicemico dopo il pasto è migliore rispetto alla sola insulina basale; vedere i risultati della sperimentazione in Tabella 1. Un tasso inferiore di

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

episodi ipoglicemici notturni (definiti come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino, confermati da un valore di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/L o dalla necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona) è osservato con Ryzodeg rispetto a IGlar (Tabella 1).

Ryzodeg 2 volte al giorno mostra un controllo glicemico (HbA_{1c}) simile rispetto a BIAsp 30 2 volte al giorno in pazienti con diabete mellito di tipo 2. Ryzodeg mostra miglioramenti superiori dei livelli di glucosio plasmatico a digiuno rispetto a pazienti trattati con BIAsp 30. Ryzodeg causa un tasso inferiore di episodi ipoglicemici totali e notturni (Tabella 2).

Ryzodeg 2 volte al giorno è stato confrontato con IDeg una volta al giorno più IAsp (2-4 iniezioni giornaliere) in pazienti con diabete mellito di tipo 2 trattati con insulina basale che necessitano di una intensificazione del trattamento con insulina assunta in concomitanza dei pasti. Il disegno dello studio includeva un programma di trattamento standardizzato, ma consentiva alcuni aggiustamenti per soddisfare le esigenze individuali. Entrambi i trattamenti hanno migliorato il controllo glicemico, con una riduzione media stimata con Ryzodeg (-1,23%) rispetto a IDeg più IAsp (-1,42%) per l'endpoint primario di variazione dal basale in HbA_{1c} a 26 settimane. Ciò non ha raggiunto il margine di non inferiorità predefinito dello 0,4% [0,18 (-0,04; 0,41)]. Non ci sono state differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento.

In uno studio su pazienti con diabete mellito di tipo 2 trattati con insulina basale, che necessitavano di intensificazione del trattamento con insulina assunta in concomitanza dei pasti, Ryzodeg una volta al giorno è stato confrontato con IGlar una volta al giorno più IAsp una volta al giorno nel corso di 26 settimane. Dopo 26 settimane, la dose di Ryzodeg è stata suddivisa in 2 somministrazioni al giorno nel braccio di Ryzodeg e ulteriori dosi di IAsp sono state somministrate ad altri pasti (fino a 3 volte al giorno) nel braccio IGlar. Il disegno dello studio includeva un programma di trattamento standardizzato, ma consentiva alcuni aggiustamenti per soddisfare le esigenze individuali. Ryzodeg una volta al giorno ha dimostrato un controllo glicemico simile (HbA_{1c}) rispetto a IGlar una volta al giorno più IAsp una volta al giorno dopo 26 settimane (le riduzioni medie stimate sono -1,01% vs -1,09%). Ryzodeg una volta al giorno o due volte al giorno, ha dimostrato un controllo glicemico simile (HbA_{1c}) rispetto a IGlar una volta al giorno più IAsp 1-3 volte al giorno dopo 38 settimane (le riduzioni medie stimate sono -1,17% vs -1,26%). Ryzodeg ha mostrato un tasso inferiore di ipoglicemia notturna rispetto a IGlar una volta al giorno più IAsp durante 26 settimane (0,42 vs 0,76 tasso stimato per paziente/anno di esposizione) e 38 settimane (0,51 vs 0,83 tasso stimato per paziente/anno di esposizione).

Pazienti con diabete mellito di tipo I
In pazienti con diabete mellito di tipo 1, il trattamento con Ryzodeg una volta al giorno e IAsp per gli altri pasti mostra un controllo glicemico (HbA_{1c} e glucosio plasmatico a digiuno) simile con un tasso inferiore di episodi ipoglicemici notturni rispetto a un regime basal/bolus con IDet e IAsp a tutti i pasti (Tabella 3).

Non vi è uno sviluppo clinicamente rilevante di anticorpi anti-insulina dopo il trattamento a lungo termine con Ryzodeg.

Tabella 1 Risultati di due sperimentazioni di 26 settimane nel diabete mellito di tipo 2 con Ryzodeg somministrato una volta al giorno

	Ryzodeg (1 volta la giorno)[1] Non trattati con l'insulina	**IGlar** (1 volta la giorno.)[1] Non trattati con l'insulina	**Ryzodeg** (1 volta la giorno)[2] Già trattati con insulina	**IGlar** (1 volta la giorno)[2] Già trattati con insulina
N	266	263	230	233
HbA_{1c} media (%)				
Fine della sperimentazione	7,2	7,2	7,3	7,4
Variazione media	-1,65	-1,72	-0,98	-1,00

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Differenza: 0,03 [-0,14; 0,20]		*Differenza: -0,03 [-0,20; 0,14]*	
Glucosio plasmatico a digiuno (FPG) (mmol/L)				
Fine della sperimentazione Variazione media	6,8 -3,32	6,3 -4,02	6,3 -1,68	6,0 -1,88
	Differenza: 0,51 [0,09; 0,93]		*Differenza: 0,33 [-0,11; 0,77]*	
Incremento della glicemia (plasma) prandiale 90 minuti dopo il pasto (mmol/L)				
Fine della sperimentazione Variazione media	1,9 -1,5	3,4 -0,3	1,2 -1,5	2,6 -0,6
Tasso di ipoglicemia (per paziente-anno di esposizione)				
Severo	0,01	0,01	0,00	0,04
Confermata [3]	4,23	1,85	4,31	3,20
	Rapporto: 2,17 [1,59; 2,94]		*Rapporto: 1,43 [1,07; 1,92]*	
Notturna confermata [3]	0,19	0,46	0,82	1,01
	Rapporto: 0,29 [0,13; 0,65]		*Rapporto: 0,80 [0,49; 1,30]*	

1 Regime una volta al giorno + metformina
2 Regime una volta al giorno + metformina ± pioglitazone ± inibitore della DPP-4
3 L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

Tabella 2 Risultati di due sperimentazioni di 26 settimane nel diabete mellito di tipo 2 con Ryzodeg somministrato due volte al giorno

	Ryzodeg (2 volte al giorno)[1] Già trattati con insulina	**BIAsp 30** (2 volte al giorno)[1] Già trattati con insulina	**Ryzodeg** (2 volte al giorno)[2] Già trattati con insulina	**BIAsp 30** (2 volte al giorno)[2] Già trattati con insulina
N	224	222	280	142
HbA_{1c} media (%)				
Fine della sperimentazione Variazione media	7,1 -1,28	7,1 -1,30	7,1 -1,38	7,0 -1,42
	Differenza: -0,03 [-0,18; 0,13]		*Differenza: 0,05 [-0,10; 0,20]*	
FPG (mmol/L)				
Fine della sperimentazione Variazione media	5,8 -3,09	6,8 -1,76	5,4 -2,55	6,5 -1,47
	Differenza: -1,14 [-1,53; -0,76]		*Differenza: -1,06 [-1,43; -0,70]*	
Tasso di ipoglicemia (per paziente-anno di esposizione)				
Severo	0,09	0,25	0,05	0,03
Confermata [2]	9,72	13,96	9,56	9,52
	*Rapporto: 0,68 [0,52; 0,89]**		*Rapporto: 1,00 [0,76; 1,32]*	
Notturna confermata [2]	0,74	2,53	1,11	1,55
	Rapporto: 0,27 [0,18; 0,41]		*Rapporto: 0,67 [0,43; 1,06]*	

1 Regime due volte al giorno ± metformina ± pioglitazone ± inibitore della DPP-4
2 Regime due volte al giorno ± metformina
3 L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

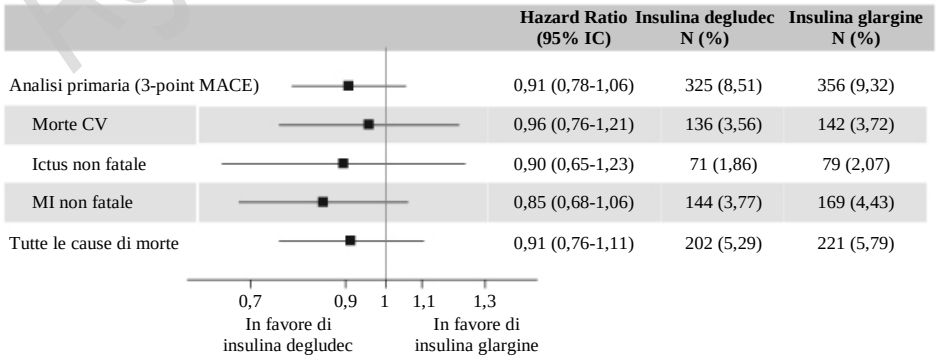
Tabella 3 Risultati di una sperimentazione di 26 settimane nel diabete mellito di tipo 1 con Ryzodeg somministrato una volta al giorno

	Ryzodeg (1 volta al giorno)[1]	**IDet** (1-2 volte al giorno)[2]
N	366	182
HbA_{1c} media (%)		
Fine della sperimentazione Variazione media	7,6 -0,73	7,6 -0,68
	Differenza: -0,05 [-0,18; 0,08]	
FPG (mmol/L)		
Fine della sperimentazione Variazione media	8,7 -1,61	8,6 -2,41
	Differenza: 0,23 [-0,46; 0,91]	
Tasso di ipoglicemia (per paziente-anno di esposizione)		
Severo	0,33	0,42
Confermata [3]	39,2	44,3
	Rapporto: 0,91 [0,76; 1,09]	
Notturna confermata [3]	3,71	5,72
	Rapporto: 0,63 [0,49; 0,81]	

1 Regime una volta al giorno + insulina aspart per la copertura del fabbisogno insulinico prandiale
2 Regime una o due volte al giorno + insulina aspart per la copertura del fabbisogno insulinico prandiale
3 L'ipoglicemia confermata era definita come episodi confermati di glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l o necessità del paziente di assistenza da parte di una terza persona. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

Sicurezza cardiovascolare

Il DEVOTE è uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco guidato dagli eventi riferito all'insulina degludec, la componente a lunga durata d'azione di Ryzodeg. Lo studio clinico ha avuto una durata mediana di 2 anni e ha messo a confronto la sicurezza cardiovascolare dell'insulina degludec rispetto all'insulina glargine (100 unità/mL) in 7.637 pazienti con il diabete mellito tipo 2 ad elevato rischio di eventi cardiovascolari.
L'analisi primaria è stata la stima del tempo intercorso tra la randomizzazione fino alla prima comparsa di uno dei 3 eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) definiti come morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, o ictus non fatale.
Lo studio clinico è stato progettato come uno studio di non inferiorità per escludere un margine di rischio pre-specificato di 1,3 del rapporto di rischio (HR) dei MACE tra insulina degludec e insulina glargine. La sicurezza cardiovascolare dell'insulina degludec confrontata con l'insulina glargine è stata confermata (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Figura 2).
I risultati ottenuti dalle analisi dei sottogruppi (esempio sesso, durata del diabete, rischio cardiovascolare del gruppo e regime di insulina precedente) sono allineati con l'analisi primaria.
Al basale, HbA_{1c} era 8,4% in entrambi i gruppi di trattamento e dopo 2 anni HbA_{1c} è stata 7,5% sia con insulina degludec che con insulina glargine.



N: numero di soggetti con un primo evento confermato dalla EAC durante lo studio. %: Percentuale di soggetti con un primo evento confermato dalla EAC relativo al numero di soggetti randomizzati. EAC: Commissione giudicante l'evento. CV: Cardiovascolare.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

MI: Infarto miocardico. CI: Intervallo di confidenza 95%.

Figura 2: Rappresentazione grafica (forest plot) dell'analisi dei 3-point MACE e degli endpoint cardiovascolari individuali nel DEVOTE

Popolazione pediatrica
L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ryzodeg in:

- Neonati e lattanti dalla nascita a meno di 12 mesi di età con diabete mellito di tipo 1.
- In ogni sottoclasse di popolazione pediatrica con diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'efficacia e la sicurezza di Ryzodeg sono state osservate in uno studio clinico controllato, randomizzato, in bambini e adolescenti con diabete mellito di tipo 1 per un periodo di 16 settimane (n=362). Tra i pazienti del braccio con Ryzodeg sono stati inclusi 40 bambini da 2 a 5 anni, 61 bambini da 6 a 11 anni e 80 adolescenti da 12 a 17 anni. Ryzodeg, somministrato una volta al giorno con il pasto principale più insulina aspart ai rimanenti pasti, ha mostrato una riduzione simile di HbA_{1c} alla settimana 16 e nessuna differenza di FPG e SMPG rispetto all'insulina detemir di confronto somministrata una o due volte al giorno più insulina aspart somministrata ai pasti. Alla settimana 16, la media della dose di insulina giornaliera totale è stata 0,88 vs. 1,01 unità/kg nel braccio di Ryzodeg e nel braccio di insulina detemir rispettivamente.
I tassi (eventi per anno - paziente di esposizione) di ipoglicemia confermata (definizione ISPAD 2009; 46,23 vs 49,55) e ipoglicemia notturna confermata (5,77 vs 5,40) sono stati paragonabili tra Ryzodeg e insulina detemir, mentre il tasso di ipoglicemia severo (0,26 vs 0,07) è stato più alto nel braccio di Ryzodeg anche se non statisticamente significativo. Nel braccio di Ryzodeg è stato osservato un tasso più alto di ipoglicemia severo in bambini di età tra 2-5 anni rispetto a bambini di età tra 6-11 anni o 12-17 anni (0,42 vs 0,21 e 0,21 rispettivamente). La valutazione dell'efficacia e della sicurezza su pazienti adolescenti con diabete mellito di tipo 2 è stata determinata utilizzando dati da pazienti adolescenti e adulti con diabete mellito di tipo 1 e pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. Questa stima supporta l'uso di Ryzodeg in pazienti adolescenti con diabete mellito di tipo 2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo l'iniezione sottocutanea, si formano multi-esameri solubili e stabili che creano un deposito di insulina nel tessuto sottocutaneo , mentre non interferiscono con il rapido rilascio dei monomeri dell'insulina aspart nella circolazione. I monomeri di insulina degludec si separano gradualmente dai multi-esameri determinando così un rilascio lento e continuo di insulina degludec nella circolazione. Allo steady-state, la concentrazione sierica della componente basale (insulina degludec) si raggiunge dopo 2-3 giorni di somministrazione giornaliera di Ryzodeg.

Le caratteristiche di assorbimento rapido della comprovata insulina aspart sono mantenute da Ryzodeg. Il profilo farmacocinetico dell'insulina aspart è rilevabile 14 minuti dopo l'iniezione, con una concentrazione massima dopo 72 minuti.

Distribuzione
L'affinità dell'insulina degludec per l'albumina sierica determina un legame delle proteine plasmatiche > 99% nel plasma umano. L'insulina aspart ha un basso legame con le proteine plasmatiche (< 10%), analogo a quello osservato con la normale insulina umana.

Biotrasformazione
La degradazione dell'insulina degludec e dell'insulina aspart è simile a quella dell'insulina umana; nessuno dei metaboliti formati è attivo.

Eliminazione

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'emivita dopo somministrazione sottocutanea di Ryzodeg è determinata dal grado di assorbimento dai tessuti sottocutanei. L'emivita della componente basale (insulina degludec) allo steady state è di 25 ore indipendentemente dalla dose.

Linearità
L'esposizione totale a Ryzodeg aumenta in proporzione all'incremento della dose della componente basale (insulina degludec) e della componente prandiale (insulina aspart) sia nel diabete mellito di tipo 1 che nel diabete di tipo 2.

Sesso
Non sono state rilevate differenze tra i sessi nelle proprietà farmacocinetiche di Ryzodeg.

Anziani, etnia, insufficienza renale ed epatica
Non sono state rilevate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di Ryzodeg tra pazienti anziani e giovani, tra diverse etnie o tra soggetti sani e pazienti con insufficienza renale o epatica.

Popolazione pediatrica
Le proprietà farmacocinetiche di Ryzodeg nel diabete mellito di tipo 1 sono state analizzate in bambini (6-11 anni di età) e adolescenti (12-18 anni di età) e confrontate con quelle degli adulti dopo la somministrazione di una dose singola.
Le proprietà farmacocinetiche della componente di insulina degludec di Ryzodeg allo steady state sono state studiate usando analisi farmacocinetiche di popolazione in bambini al di sotto di 1 anno di età.
L'esposizione totale e la concentrazione di picco dell'insulina aspart sono state maggiori nei bambini rispetto agli adulti e simili per gli adolescenti e gli adulti.
Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina degludec osservate nei bambini (1–11 anni) e negli adolescenti (12–18 anni) allo steady state sono state paragonabili a quelle osservate in adulti con diabete mellito di tipo 1. L'esposizione totale di insulina degludec dopo la somministrazione di una dose singola è stata, tuttavia, più elevata nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti con diabete mellito di tipo 1.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non evidenziano preoccupazioni per la sicurezza per l'uomo sulla base di studi *farmacologici di sicurezza*,tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione.

Il rapporto della potenza mitogena rispetto a quella metabolica per l'insulina degludec è simile a quello dell'insulina umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo
Metacresolo
Fenolo
Cloruro di sodio
Acetato di zinco
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con qualsiasi altro medicinale.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sostanze aggiunte a Ryzodeg possono causare degradazione dell'insulina degludec e/o dell'insulina aspart.

Ryzodeg non deve essere miscelato ai liquidi infusionali

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Ryzodeg 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Dopo la prima apertura o nel trasporto come scorta, il medicinale può essere conservato per un massimo di 4 settimane. Non conservare sopra 30°C. Può essere conservato in frigorifero (2°C – 8°C). Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Ryzodeg 100 unità/mL soluzione iniettabile in cartuccia
Dopo la prima apertura o nel trasporto come scorta, il medicinale può essere conservato per un massimo di 4 settimane. Non conservare sopra 30°C. Non refrigerare. Tenere le cartucce nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Ryzodeg 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Prima del primo uso:
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
Tenere lontano dagli elementi refrigeranti.
Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere dalla luce.

Ryzodeg 100 unità/mL soluzione iniettabile in cartuccia
Prima del primo uso:
Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
Tenere lontano dagli elementi refrigeranti.

Tenere le cartucce nella confezione esterna per proteggerle dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ryzodeg 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita
3 mL in una cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (alobutile) e uno strato laminato in gomma (alobutile/poli-isoprene) in una penna pre-riempita monouso multidose in polipropilene.

Confezioni da 1 (con o senza aghi), 5 (senza aghi) e una confezione multipla contenente 10 (2 x 5) (senza aghi) penne preriempite.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Ryzodeg 100 unità/mL soluzione iniettabile in cartuccia
3 mL di soluzione in una cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (alobutile) e uno strato laminato in gomma (alobutile/poli-isoprene) in una confezione.

Confezioni da 5 e 10 cartucce.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Questo medicinale è ad uso personale. Non deve essere riempito nuovamente.

Ryzodeg non deve essere usato se la soluzione non appare limpida ed incolore.

Se Ryzodeg è stato congelato non deve essere utilizzato.

Prima di ogni iniezione deve essere sempre utilizzato un nuovo ago. Gli aghi non devono essere riutilizzati. Il paziente deve gettare l'ago dopo ogni iniezione.

In caso di aghi ostruiti, i pazienti devono seguire le istruzioni descritte nelle istruzioni per l'uso presenti nel foglio illustrativo

I rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Per istruzioni dettagliate per l'uso, vedere il foglio illustrativo.

Ryzodeg 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita
La penna preriempita (FlexTouch) è progettata per essere impiegata con gli aghi per iniezione NovoFine/NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm. Eroga 1-80 unità con incrementi di 1 unità. Seguire le istruzioni che accompagnano la penna preriempita.

Ryzodeg 100 unità/mL soluzione iniettabile in cartuccia
La cartuccia (Penfill) è progettata per essere impiegata con i dispositivi di somministrazione Novo Nordisk (i dispositivi durevoli per uso prolungato non sono inclusi nella confezione) e gli aghi per iniezione NovoFine/NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm. Seguire le istruzioni che accompagnano il sistema di somministrazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ryzodeg 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita
EU/1/12/806/001
EU/1/12/806/002
EU/1/12/806/003
EU/1/12/806/004
EU/1/12/806/005

Ryzodeg 100 unità/mL soluzione iniettabile in cartuccia
EU/1/12/806/007
EU/1/12/806/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 gennaio 2013
Data dell'ultimo rinnovo: 21 settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Danimarca

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Ryzodeg Penfill

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

Ryzodeg FlexTouch

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

Novo Nordisk Production SAS
45, Avenue d'Orléans
28000 Chartres
Francia

– Se il secondo e terzo carattere sono P5, ZF o FG, il produttore è Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danimarca

– Se il secondo e terzo carattere sono T6, il produttore è Novo Nordisk Production SAS, 45 – Avenue d'Orléans, 28000 Chartres, Francia.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del Rischio (RMP)**

Il Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/10/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).