

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna pre-riempita  
Tresiba 200 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita  
Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in cartuccia

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita

Una penna preriempita contiene 300 unità di insulina degludec in 3 mL di soluzione.  
1 mL della soluzione contiene 100 unità di insulina degludec\* (equivalente a 3,66 mg di insulina degludec).

### Tresiba 200 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita

Una penna preriempita contiene 600 unità di insulina degludec in 3 mL di soluzione.  
1 mL della soluzione contiene 200 unità di insulina degludec\* (equivalente a 7,32 mg di insulina degludec).

### Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in cartuccia

Una cartuccia contiene 300 unità di insulina degludec in 3 mL di soluzione.  
1 mL della soluzione contiene 100 unità di insulina degludec\* (equivalente a 3,66 mg di insulina degludec).

\*Prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante da *Saccharomyces cerevisiae*.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna pre-riempita.  
Soluzione iniettabile (FlexTouch).

Tresiba 200 unità/mL soluzione iniettabile in penna pre-riempita.  
Soluzione iniettabile (FlexTouch).

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

Soluzione neutra, limpida, incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 1 anno.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Questo medicinale è un'insulina basale da somministrare per via sottocutanea una volta al giorno, preferibilmente alla stessa ora ogni giorno.

La potenza degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina degludec, è espressa in unità. Una (1) unità di insulina degludec corrisponde a 1 unità internazionale di insulina umana e a 1 unità di insulina

glargine (100 unità/ml), o a 1 unità di insulina detemir.

In pazienti con diabete mellito di tipo 2, questo medicinale può essere somministrato da solo o in qualsiasi combinazione con medicinali antidiabetici orali, agonisti del recettore del GLP-1 e insulina in bolo (vedere paragrafo 5.1).

Nel diabete mellito di tipo 1, Tresiba deve essere combinato a un'insulina ad azione breve/rapida per coprire il fabbisogno insulinico prandiale.

Il dosaggio di Tresiba deve essere determinato sulla base delle necessità individuali dei pazienti. Si raccomanda di ottimizzare il controllo glicemico mediante aggiustamenti della dose sulla base del glucosio plasmatico 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.

#### Tresiba 100 unità/mL e Tresiba 200 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita

Tresiba è disponibile in due dosaggi. La dose necessaria è misurata per entrambi in unità. Gli incrementi, comunque, differiscono nei due dosaggi del medicinale.

- Una dose da 1–80 unità per iniezione può essere somministrata con Tresiba 100 unità/mL con incrementi di 1 unità.
- Una dose da 2–160 unità per iniezione può essere somministrata con Tresiba 200 unità/mL con incrementi di 2 unità. La dose è fornita in metà del volume di 100 unità/mL di insulina basale.

Il contatore della dose mostra il numero di unità indipendentemente dal dosaggio e **non** deve essere fatta alcuna conversione della dose nel trasferimento del paziente al nuovo dosaggio.

#### Flessibilità degli orari di somministrazione

Per i casi in cui la somministrazione allo stesso orario del giorno non è possibile, Tresiba offre la flessibilità di orario di somministrazione dell'insulina (vedere paragrafo 5.1). Deve essere sempre garantito un minimo di 8 ore tra un'iniezione e l'altra. Non vi è nessuna esperienza clinica sulla flessibilità degli orari di somministrazione di Tresiba nei bambini e negli adolescenti.

I pazienti che dimenticano una dose sono tenuti a iniettarla non appena se ne accorgono e a riprendere quindi lo schema di monosomministrazione giornaliera abituale.

#### Inizio del trattamento

##### *Pazienti con diabete mellito di tipo 2*

La dose iniziale giornaliera totale raccomandata è di 10 unità, seguita da aggiustamenti posologici individuali.

##### *Pazienti con diabete mellito di tipo 1*

Tresiba deve essere usato una volta al giorno insieme all'insulina prandiale e necessita di successivi aggiustamenti posologici individuali.

#### Trasferimento da altri medicinali insulinici

Si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il trasferimento e nelle settimane seguenti. Dosi 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*

Per i pazienti con diabete di tipo 2 che usano una terapia insulinica basale giornaliera, basal/bolus, premiscelata o automiscelata, il passaggio dall'insulina basale a Tresiba può essere effettuato unità per unità in base alla dose precedente di insulina basale, seguita da aggiustamenti posologici individuali.

Si deve considerare una riduzione del 20% sulla dose precedente di insulina basale seguita da aggiustamenti posologici individuali

- nel trasferimento dall'insulina basale due volte al giorno a Tresiba

- nel trasferimento da insulina glargine (300 unità/ml) a Tresiba

#### *Pazienti con diabete mellito di tipo 1*

Per pazienti con diabete di tipo 1, si deve considerare una riduzione della dose del 20%, in base alla dose precedente di insulina basale o a componenti basali in un regime di infusione continuo sottocutaneo con successivi aggiustamenti posologici individuali, basati della risposta glicemica.

#### Uso di Tresiba in combinazione con gli agonisti del recettore del GLP-1 in pazienti con diabete mellito di tipo 2

Quando si aggiunge Tresiba agli agonisti del recettore del GLP-1, la dose giornaliera iniziale raccomandata è di 10 unità seguita da aggiustamenti della dose individuali.

Quando si aggiungono gli agonisti del recettore del GLP-1 a Tresiba, si raccomanda di ridurre del 20% la dose di Tresiba per minimizzare il rischio di ipoglicemia. Successivamente la dose può essere aggiustata individualmente.

#### Popolazioni particolari

##### Anziani ( $\geq 65$ anni)

Tresiba può essere utilizzato in pazienti anziani. Occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose dell'insulina su base individuale (vedere paragrafo 5.2).

##### Compromissione renale ed epatica

Tresiba può essere utilizzato in pazienti con compromissione renale ed epatica. Occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose 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 1 anno di età. Questo medicinale può essere utilizzato in adolescenti e bambini dall'età di 1 anno (vedere paragrafo 5.1). Nel passaggio da insulina basale a Tresiba, la riduzione della dose dell'insulina basale e dell'insulina in bolo deve essere considerata su base individuale per minimizzare il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

#### Modo di somministrazione

Esclusivamente per uso sottocutaneo.

Questo medicinale non deve essere somministrato per via endovenosa, poiché ciò può provocare ipoglicemie severe.

Questo medicinale non deve essere somministrato per via intramuscolare, poiché ciò può modificare l'assorbimento.

Tresiba non deve essere usato nei microinfusori.

Tresiba non deve essere aspirato in una siringa dalla cartuccia della penna (vedere paragrafo 4.4).

Tresiba è somministrato per via sottocutanea tramite iniezione nella coscia, nella parte superiore del braccio o nella parete addominale. I siti di iniezione devono essere sempre ruotati all'interno della stessa area 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).

#### Tresiba 100 unità/mL e Tresiba 200 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita

Tresiba è fornito in una penna preriempita (FlexTouch) progettata per essere impiegata con gli aghi per iniezione NovoFine o NovoTwist.

- La penna preriempita da 100 unità/mL eroga 1-80 unità con incrementi di 1 unità.

- La penna preriempita da 200 unità/mL eroga 2-160 unità con incrementi di 2 unità.

#### Tresiba 100 unità/ml soluzione iniettabile in cartuccia

Tresiba è fornito in una cartuccia (Penfill) progettata per essere usata con i dispositivi per la somministrazione di insulina della Novo Nordisk e gli aghi per iniezione NovoFine o NovoTwist.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo 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.

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 (in particolare nei regimi basale/bolus) con l'assunzione di cibo e l'attività fisica per minimizzare il rischio di ipoglicemia.

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 dei comuni 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 del dosaggio di insulina.

Come per tutte le altre insuline basali, l'effetto prolungato di Tresiba 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. Anche 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 acetone. Nei diabetici di tipo 1, le iperglicemie non trattate possono condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

#### 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.

#### 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.

#### 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 di pioglitazone e Tresiba in associazione. 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

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 errori terapeutici

I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione al fine di evitare associazioni accidentali dei due diversi dosaggi di Tresiba così come con altri medicinali insulinici.

I pazienti devono controllare visivamente le unità 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 GLP-1, inibitori delle monoamminossidasi (MAO), 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

L'uso di Tresiba in donne in gravidanza affette da diabete è stato studiato in uno studio interventistico (vedere paragrafo 5.1). Un certo numero di studi clinici e dati post-marketing su donne in gravidanza (più di 400 esiti di gravidanza) non indicano alcuna malformazione o tossicità feto/neonatale. Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra l'insulina degludec e l'insulina umana relativamente all'embriotossicità e alla teratogenicità.

Il trattamento con Tresiba durante la gravidanza può essere preso in considerazione, se clinicamente necessario.

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. Si raccomanda un attento monitoraggio del controllo glicemico e l'aggiustamento della dose dell'insulina su base individuale.

##### Allattamento

Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di Tresiba 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 sia escreta nel latte materno. Non si ritiene che l'insulina degludec possa causare effetti metabolici su neonati/lattanti.

##### Fertilità

Studi con l'insulina degludec sulla riproduzione animale non hanno rivelato effetti avversi per la 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 ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); 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 comune	Lipodistrofia
	Non nota	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.

### 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 Tresiba 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 (includendo 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 nel sito di iniezione

Si sono verificate reazioni nel sito 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 Tresiba. Queste reazioni di solito sono lievi e transitorie e normalmente scompaiono proseguendo il trattamento.

#### Popolazione pediatrica

Tresiba 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 a lungo termine in bambini da 1 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 (vedere paragrafo 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 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 lievi 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.
- Gli episodi ipoglicemici severi, 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 usati per il diabete. Insuline e analoghi per uso iniettabile, ad azione prolungata.

Codice ATC: A10AE06.

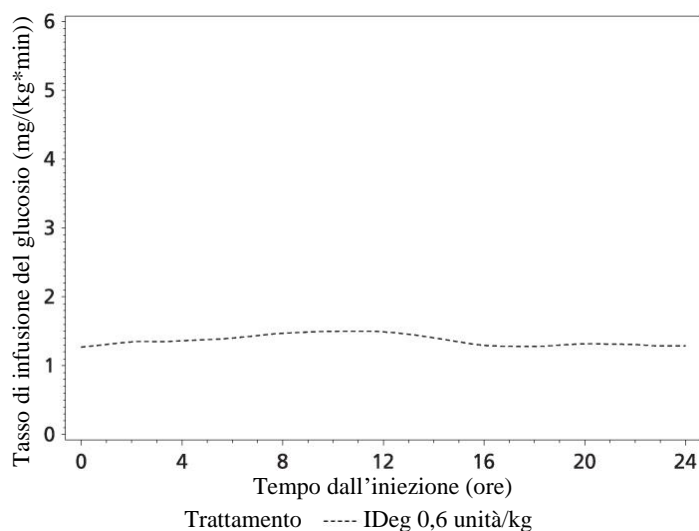
#### Meccanismo d'azione

L'insulina degludec si lega specificamente al recettore dell'insulina umana e induce 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

Tresiba è un'insulina basale che forma multi-esameri solubili quando 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 di Tresiba (vedere Figura 1). Durante un periodo di 24 ore con trattamento una volta al giorno, l'effetto ipoglicemizzante di Tresiba, contrariamente all'insulina glargine, era distribuito in modo uniforme tra le prime e le seconde 12 ore ( $AUC_{GIR,0-12h,SS}/AUC_{GIR,totale,SS} = 0,5$ )



**Figura 1 Profili del tasso di infusione del glucosio, smoothed, steady state - Profili medi 0-24 ore - IDeg 100 unità/mL 0,6 unità/kg - Sperimentazione 1987**

La durata di azione di Tresiba supera le 42 ore nell'intervallo posologico terapeutico.

Lo steady state si raggiunge dopo 2-3 giorni dalla somministrazione della dose.

La variabilità quotidiana, espressa come coefficiente di variazione, dell'effetto ipoglicemizzante durante un intervallo di somministrazione di 0-24 ore allo stato stazionario ( $AUC_{GIR,\tau,SS}$ ) è del 20% per l'insulina degludec, che è significativamente inferiore rispetto all'insulina glargine (100 unità / mL).

L'effetto ipoglicemizzante totale di Tresiba aumenta in modo lineare con l'incremento delle dosi.

L'effetto ipoglicemizzante totale è sovrapponibile per Tresiba 100 unità/mL e 200 unità/mL dopo la somministrazione delle stesse dosi dei due prodotti.

Non vi è differenza clinicamente rilevante nella farmacodinamica di questo medicinale tra i pazienti anziani e adulti più giovani.

#### Efficacia clinica e sicurezza

Sono state condotte 11 sperimentazioni cliniche internazionali della durata di 26 o 52 settimane in aperto, randomizzate, parallele, treat-to-target in cui 4.275 pazienti sono stati trattati con Tresiba (1.102 con diabete mellito di tipo 1 e 3.173 con diabete mellito di tipo 2).

In studi clinici aperti l'effetto di Tresiba è stato valutato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 (Tabella 2), in pazienti naïve (inizio del trattamento con insulina nel diabete mellito di tipo 2, Tabella 3) e in precedenti utilizzatori di insulina (intensificazione di insulina in diabete mellito di tipo 2, Tabella 4) con orari di somministrazione sia fissi che flessibili (Tabella 5); la riduzione dell' $HbA_{1c}$  dal baseline alla fine della sperimentazione è risultata essere non inferiore rispetto a tutti i prodotti di confronto (insulina detemir e insulina glargine (100 unità/ml)) in tutte le sperimentazioni. Tresiba è risultato superiore in modo statisticamente significativo rispetto alla sitagliptina nella riduzione dell' $HbA_{1c}$ , mentre i miglioramenti dell' $HbA_{1c}$  sono risultati non inferiori confrontati con le altre insuline (Tabella 4).

In una meta-analisi pianificata in modo prospettico su sette studi clinici aperti confermativi treat-to-target, condotti in pazienti con diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2, Tresiba è risultato superiore rispetto all'insulina glargine (somministrata secondo indicazioni) in termini di riduzione degli episodi di ipoglicemia confermati emersi durante il trattamento (portando ad un beneficio nel diabete mellito di tipo 2, vedere Tabella 1) e di episodi di ipoglicemia notturna confermata. La riduzione di ipoglicemia è stata raggiunta ad un più basso livello di FPG con Tresiba che con insulina glargine (100 unità/ml).

**Tabella 1 Esiti della meta-analisi sull'ipoglicemia**

Rapporto stimato del rischio tra trattamenti (insulina degludec/insulina glargine)	Ipoglicemia confermata <sup>a</sup>	
	Totale	Notturna
Diabete mellito di tipo 1 + tipo 2 (raggruppati)	0,91*	0,74*
Periodo di mantenimento <sup>b</sup>	0,84*	0,68*
Pazienti geriatrici ≥65 anni	0,82	0,65*
Diabete mellito di tipo 1	1,10	0,83
Periodo di mantenimento <sup>b</sup>	1,02	0,75*
Diabete mellito di tipo 2	0,83*	0,68*
Periodo di mantenimento <sup>b</sup>	0,75*	0,62*
Terapia con solo insulina basale in soggetti non trattati precedentemente con l'insulina	0,83*	0,64*

\*Statisticamente significativo <sup>a</sup> 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. <sup>b</sup> Episodi dalla settimana 16.

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

**Tabella 2 Risultati delle sperimentazioni degli studi clinici aperti nel diabete mellito di tipo 1**

	52 settimane di trattamento		26 settimane di trattamento	
	Tresiba <sup>1</sup>	Insulina glargine (100 unità /mL) <sup>1</sup>	Tresiba <sup>1</sup>	Detemir <sup>1</sup>
<b>N</b>	<b>472</b>	<b>157</b>	<b>302</b>	<b>153</b>
<b>HbA<sub>1c</sub>(%)</b>				
Fine della sperimentazione	7,3	7,3	7,3	7,3
Variatione media	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	<i>Differenza: -0,01 [-0,14; 0,11]</i>		<i>Differenza: -0,09 [-0,23; 0,05]</i>	
<b>FPG (mmol/l)</b>				
Fine della sperimentazione	7,8	8,3	7,3	8,9
Variatione media	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	<i>Differenza: -0,33 [-1,03; 0,36]</i>		<i>Differenza: -1,66 [-2,37; -0,95]</i>	
<b>Tasso di ipoglicemia (per paziente/anno di esposizione)</b>				
Severa	0,21	0,16	0,31	0,39
Confermata <sup>2</sup>	42,54	40,18	45,83	45,69
	<i>Rapporto: 1,07 [0,89; 1,28]</i>		<i>Rapporto: 0,98 [0,80; 1,20]</i>	
Notturna confermata <sup>2</sup>	4,41	5,86	4,14	5,93
	<i>Rapporto: 0,75 [0,59; 0,96]</i>		<i>Rapporto: 0,66 [0,49; 0,88]</i>	

1 In un regime una volta al giorno + insulina aspart per la copertura del fabbisogno insulinico prandiale

2 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 3 Risultati delle sperimentazioni degli studi clinici aperti su insulina naïve nel diabete mellito di tipo 2 (inizio del trattamento con insulina)**

	52 settimane di trattamento		26 settimane di trattamento	
	Tresiba <sup>1</sup>	Insulina glargine (100 unità /mL) <sup>1</sup>	Tresiba <sup>1</sup>	Insulina glargine (100 unità /mL) <sup>1</sup>

N	773	257	228	229
<b>HbA<sub>1c</sub>(%)</b>				
Fine della sperimentazione	7,1	7,0	7,0	6,9
Variazione media	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
	<i>Differenza: 0,09 [-0,04; 0,22]</i>		<i>Differenza: 0,04 [-0,11; 0,19]</i>	
<b>FPG (mmol/l)</b>				
Fine della sperimentazione	5,9	6,4	5,9	6,3
Variazione media	-3,76	-3,30	-3,70	-3,38
	<i>Differenza: -0,43 [-0,74; -0,13]</i>		<i>Differenza: -0,42 [-0,78; -0,06]</i>	
<b>Tasso di ipoglicemia (per paziente/anno di esposizione)</b>				
Severa	0	0,02	0	0
Confermata <sup>2</sup>	1,52	1,85	1,22	1,42
	<i>Rapporto: 0,82 [0,64; 1,04]</i>		<i>Rapporto: 0,86 [0,58; 1,28]</i>	
Notturna confermata <sup>2</sup>	0,25	0,39	0,18	0,28
	<i>Rapporto: 0,64 [0,42; 0,98]</i>		<i>Rapporto: 0,64 [0,30; 1,37]</i>	

1 Regime una volta al giorno + metformina ± inibitore della DPP-4

2 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 4 Risultati delle sperimentazioni degli studi clinici aperti nel diabete mellito di tipo 2: a sinistra-precedenti utilizzatori di insulina basale, a destra – insulina naïve**

	52 settimane di trattamento		26 settimane di trattamento	
	Tresiba <sup>1</sup>	Insulina glargine (100 unità/mL) <sup>1</sup>	Tresiba <sup>2</sup>	Sitagliptina <sup>2</sup>
N	744	248	225	222
<b>HbA<sub>1c</sub>(%)</b>				
Fine della sperimentazione	7,1	7,1	7,2	7,7
Variazione media	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
	<i>Differenza: 0,08 [-0,05; 0,21]</i>		<i>Differenza: -0,43 [-0,61; -0,24]</i>	
<b>FPG (mmol/l)</b>				
Fine della sperimentazione	6,8	7,1	6,2	8,5
Variazione media	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	<i>Differenza: -0,29 [-0,65; 0,06]</i>		<i>Differenza: -2,17 [-2,59; -1,74]</i>	
<b>Tasso di ipoglicemia (per paziente/anno di esposizione)</b>				
Ipoglicemia severa	0,06	0,05	0,01	0
Confermata <sup>3</sup>	11,09	13,63	3,07	1,26
	<i>Rapporto: 0,82 [0,69; 0,99]</i>		<i>Rapporto: 3,81 [2,40; 6,05]</i>	
Notturna confermata <sup>3</sup>	1,39	1,84	0,52	0,30
	<i>Rapporto: 0,75 [0,58; 0,99]</i>		<i>Rapporto: 1,93 [0,90; 4,10]</i>	

1 Regime una volta al giorno + insulina aspart per la copertura del fabbisogno insulinico prandiale ± metformina ± pioglitazone

2 Regime una volta al giorno ± metformina SU/glinide ± pioglitazone

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 5 Risultati delle sperimentazioni degli studi clinici aperti nel diabete mellito di tipo 2 con dose flessibile di Tresiba**

	26 settimane di trattamento		
	Tresiba <sup>1</sup>	Tresiba Flex <sup>2</sup>	Insulina glargine (100 unità/mL) <sup>3</sup>
N	228	229	

			<b>230</b>
<b>HbA1c(%)</b>			
Fine della sperimentazione	7,3	7,2	7,1
Variazione media	-1,07	-1,28	-1,26
	<i>Differenza: -0,13 [-0,29; 0,03]<sup>5</sup></i>		<i>Differenza: 0,04 [-0,12; 0,20]</i>
<b>FPG (mmol/l)</b>			
Fine della sperimentazione	5,8	5,8	6,2
Variazione media dal basale	-2,91	-3,15	-2,78
	<i>Differenza: 0,05 [-0,45; -0,35]<sup>5</sup></i>		<i>Differenza: -0,42 [-0,82; -0,02]</i>
<b>Tasso di ipoglicemia (per paziente/anno di esposizione)</b>			
Severa	0,02	0,02	0,02
Confermata <sup>4</sup>	3,63	3,64	3,48
	<i>Rapporto: 1,10 [0,79; 1,52]<sup>6</sup></i>		<i>Rapporto: 1,03 [0,75; 1,40]</i>
Notturna confermata <sup>4</sup>	0,56	0,63	0,75
	<i>Rapporto: 1,18 [0,66; 2,12]<sup>6</sup></i>		<i>Rapporto: 0,77 [0,44; 1,35]</i>

1 Regime una volta al giorno (con il pasto principale della sera) + uno o due dei seguenti antidiabetici orali: SU, metformina o inibitore della DPP-4

2 Regime una volta al giorno flessibile (intervalli di circa 8-40 ore tra le dosi) + uno o due dei seguenti antidiabetici orali: SU, metformina o inibitore della DPP-4.

3 Regime una volta al giorno + uno o due dei seguenti antidiabetici orali: SU, metformina o inibitore della DPP-4

4 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.

5 La differenza è per Tresiba Flex – Tresiba

6 Il rapporto è per Tresiba Flex/Tresiba.

In uno studio clinico di 104 settimane, il 57% dei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con Tresiba (insulina degludec) in combinazione con metformina, ha raggiunto un target di HbA<sub>1c</sub> <7,0%, mentre alla parte restante dei pazienti, che ha continuato in uno studio clinico aperto di 26 settimane, è stata aggiunta liraglutide o una singola dose di insulina aspart (al pasto principale). Nel braccio con insulina degludec + liraglutide, la dose di insulina è stata ridotta del 20% in modo da minimizzare il rischio di ipoglicemia. L'aggiunta di liraglutide ha portato ad una maggiore e significativa riduzione statistica di HbA<sub>1c</sub> (medie stimate di -0,73% per liraglutide contro -0,40% per i farmaci di confronto) e del peso corporeo (medie stimate di -3,03 contro 0,72 kg). Il tasso di episodi ipoglicemici (per pazienti su anno di esposizione) è statisticamente e significativamente più basso quando aggiunta liraglutide, rispetto all'aggiunta di una singola dose di insulina aspart (1,0 contro 8,15; rapporto: 0,13; 95% IC: 0,08 - 0,21).

Inoltre, sono stati condotti due studi clinici controllati, in doppio cieco, randomizzati, cross-over, treat-to-target, della durata di 64 settimane, in pazienti con almeno un fattore di rischio di ipoglicemia e con diabete mellito di tipo 1 (501 pazienti) o diabete mellito di tipo 2 (721 pazienti). I pazienti sono stati randomizzati o con Tresiba o con insulina glargine (100 unità/mL) seguito dal cross-over. Gli studi hanno stimato il tasso di ipoglicemia dopo il trattamento con Tresiba confrontato con insulina glargine (100 unità/mL) (vedere Tabella 7).

**Tabella 6 Risultati delle sperimentazioni degli studi clinici cross over in doppio-cieco nel diabete mellito di tipo 1 e 2**

	Diabete mellito di tipo 1		Diabete mellito di tipo 2	
	Tresiba <sup>1</sup>	Insulina glargine (100 unità/mL) <sup>1</sup>	Tresiba <sup>2</sup>	Insulina glargine (100 unità/mL) <sup>2</sup>
<b>N</b>	<b>501</b>		<b>721</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				

Baseline	7,6		7,6	
Fine del trattamento	6,9	6,9	7,1	7,0
<b>FPG (mmol/L)</b>				
Baseline	9,4		7,6	
Fine del trattamento	7,5	8,4	6,0	6,1
<b>Tasso di ipoglicemia severa<sup>3</sup></b>				
Periodo di mantenimento <sup>4</sup>	0,69	0,92	0,05	0,09
	<i>Rapporto: 0,65 [0,48; 0,89]</i>		<i>Rapporto: 0,54 [0,21; 1,42]</i>	
<b>Tasso di ipoglicemia severa o confermata ipoglicemia sintomatica<sup>3,5</sup></b>				
Periodo di mantenimento <sup>4</sup>	22,01	24,63	1,86	2,65
	<i>Rapporto: 0,89 [0,85; 0,94]</i>		<i>Rapporto: 0,70 [0,61; 0,80]</i>	
<b>Tasso di ipoglicemia severa o confermata ipoglicemia notturna sintomatica<sup>3,5</sup></b>				
Periodo di mantenimento <sup>4</sup>	2,77	4,29	0,55	0,94
	<i>Rapporto: 0,64 [0,56; 0,73]</i>		<i>Rapporto: 0,58 [0,46; 0,74]</i>	

1 In un regime una volta al giorno + insulina aspart per la copertura del fabbisogno insulinico prandiale

2 In un regime una volta al giorno ± OADs (qualsiasi combinazione di metformina, inibitore del DPP-4, inibitore della alfa-glucosidasi, tiazolidindioni, e inibitore del SGLT-2)

3 Per paziente anno di esposizione

4 Episodi dalla settimana 16.

5 Il livello di glucosio confermato ipoglicemia sintomatica era definito come episodi confermati di glucosio plasmatico <3,1 mmol/L con sintomi coerenti con l'ipoglicemia. L'ipoglicemia notturna confermata era definita come episodi tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

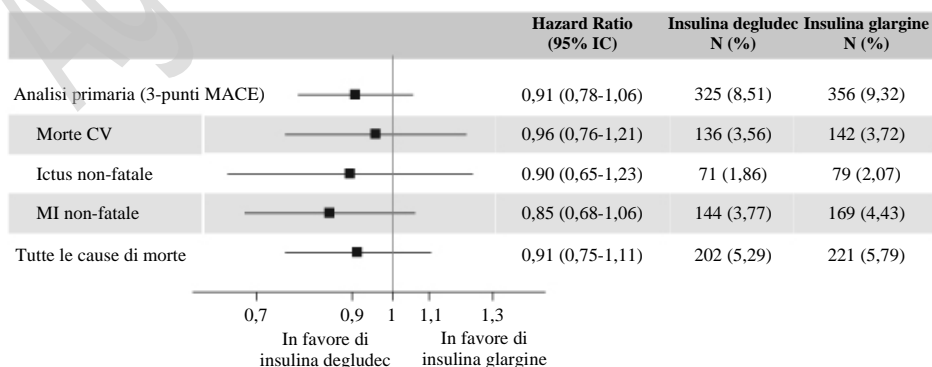
### Valutazione cardiovascolare

Il DEVOTE è uno studio clinico randomizzato, in doppio ceco e guidato dagli eventi della durata media di 2 anni, che ha messo a confronto la sicurezza cardiovascolare di Tresiba 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 comparsa del primo dei 3 eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) definiti come morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale.

Lo studio clinico è stato progettato come uno studio di non inferiorità per escludere un margine di rischio prespecificato di 1,3 del rapporto di rischio (HR) dei MACE tra Tresiba e insulina glargine. La sicurezza cardiovascolare di Tresiba confrontata con l'insulina glargine è stata confermata (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Figura 2).

I risultati ottenuti dalle analisi dei sottogruppi (per esempio sesso, durata del diabete, rischio cardiovascolare del gruppo e regime di insulina precedente) sono allineati con l'analisi primaria.



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

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

Al basale, HbA<sub>1c</sub> era 8,4% in entrambi i gruppi di trattamento e dopo 2 anni HbA<sub>1c</sub> è stata 7,5% sia con Tresiba che con insulina glargine.

Tresiba è risultato superiore rispetto ad insulina glargine in termini di un minor tasso di eventi ipoglicemici severi e una più bassa proporzione di soggetti che hanno manifestato ipoglicemie severe. Il tasso di ipoglicemie notturne severe è stato significativamente più basso con Tresiba rispetto ad insulina glargine (Tabella 7).

**Tabella 7 Risultati del DEVOTE**

	Tresiba <sup>1</sup>	Insulina glargine (100 unità/mL) <sup>1</sup>
<b>N</b>	3,818	3,819
<b>Tasso di ipoglicemia (per 100 pazienti/anno di osservazione)</b>		
Severa	3,70	6,25
	<i>Rate ratio: 0,60 [0,48; 0,76]</i>	
Notturna severa <sup>2</sup>	0,65	1,40
	<i>Rate ratio: 0,47 [0,31; 0,73]</i>	
<b>Proporzione di pazienti con ipoglicemia (percentuale di pazienti)</b>		
Severa	4,9	6,6
	<i>Odds ratio: 0,73 [0,60; 0,89]</i>	

<sup>1</sup> In aggiunta agli standard di cura per il diabete e le patologie cardiovascolari

<sup>2</sup> L'ipoglicemia notturna severa è stata definita come un episodio avvenuto tra mezzanotte e le 6 del mattino.

### Gravidanza

Tresiba è stato studiato in uno studio clinico in aperto, randomizzato, con controllo attivo, nel quale donne in gravidanza affette da diabete mellito di tipo 1 sono state trattate con un regime di trattamento basale/bolus con Tresiba (92 donne) o insulina detemir (96 donne) come insulina basale, entrambi in combinazione con insulina aspart come insulina prandiale (EXPECT).

Tresiba è risultato non inferiore a insulina detemir misurato mediante HbA<sub>1c</sub> all'ultima visita programmata per l'HbA<sub>1c</sub> prima del parto dopo la 16<sup>a</sup> settimana di gestazione. Inoltre, non è stata osservata alcuna differenza tra i gruppi di trattamento per il controllo glicemico (variazione di HbA<sub>1c</sub>, FPG e PPG) durante la gravidanza.

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra Tresiba e insulina detemir per gli endpoint di sicurezza materna: ipoglicemia, parto pretermine ed eventi avversi durante la gravidanza. La pre-eclampsia è stata riportata in 12 soggetti trattati con Tresiba (13,2%) e in 7 soggetti (7,4%) trattati con insulina detemir. Il taglio cesareo non programmato è stato riportato in 23 soggetti (25,3%) trattati con Tresiba e in 15 soggetti (16,0%) trattati con insulina detemir.

La maggior parte degli eventi avversi segnalati in entrambi i gruppi sono stati non seri, moderati per gravità, probabilmente non legati al prodotto sperimentale e hanno avuto l'esito "guarito/risolto". Non sono stati segnalati decessi nei soggetti che sono stati randomizzati nella sperimentazione.

Non sono state segnalate morti perinatali o neonatali. Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra Tresiba e insulina detemir per gli endpoint di gravidanza (morte fetale precoce, presenza di anomalie maggiori, ipoglicemia neonatale, mortalità perinatale, mortalità neonatale, macrosomia fetale, neonato grande per l'età gestazionale ed eventi avversi nel neonato durante i 30 giorni dopo la nascita).

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tresiba in:

- Neonati e lattanti dalla nascita a meno di 12 mesi di età con diabete mellito di tipo 1 e bambini dalla nascita a meno di 10 anni di età con diabete mellito di tipo 2 con la motivazione che la

malattia o la condizione per cui è inteso questo medicinale specifico non si manifesta nel sottogruppo pediatrico specificato (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'efficacia e la sicurezza di Tresiba in bambini e adolescenti con il diabete mellito di tipo 1 sono state osservate in uno studio clinico controllato, randomizzato 1:1, per un periodo di 26 settimane (n=350), seguito da un periodo di estensione di 26 settimane (n=280). Tra i pazienti del braccio con Tresiba sono stati inclusi 43 bambini da 1–5 anni, 70 bambini dai 6–11 anni e 61 adolescenti da 12–17 anni. Tresiba somministrato una volta al giorno ha mostrato una riduzione simile di HbA<sub>1c</sub> alla settimana 52 e una maggiore riduzione di FPG dal baseline rispetto all'insulina detemir di confronto somministrata una o due volte al giorno. Questo è stato ottenuto con dosi giornaliere di Tresiba più basse del 30% rispetto a insulina detemir. I tassi (eventi per paziente – anno di esposizione) di ipoglicemia severa (definizione ISPAD; 0,51 vs 0,33), ipoglicemia confermata (57,71 vs 54,05) e ipoglicemia notturna confermata (6,03 vs 7,60) sono stati paragonabili tra Tresiba e insulina detemir. In entrambi i bracci di trattamento, i bambini di età tra 6–11 anni hanno avuto un tasso numericamente più alto di ipoglicemia confermata rispetto agli altri gruppi di età. È stato osservato un tasso numericamente più alto di ipoglicemia severa in bambini di età tra 6–11 anni trattati con Tresiba. Il tasso di episodi iperglicemici con chetosi è stato significativamente più basso per Tresiba rispetto ad insulina detemir, rispettivamente 0,68 e 1,09. Non è stato identificato alcun problema di sicurezza con Tresiba, per quanto riguarda le reazioni avverse e i parametri standard di sicurezza. Lo sviluppo di anticorpi è stato scarso e non ha avuto alcun impatto clinico. I dati di sicurezza ed efficacia per pazienti adolescenti con diabete mellito di tipo 2 sono stati estrapolati dai dati clinici di pazienti adolescenti e adulti con diabete di tipo 1 e pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2. I risultati supportano l'utilizzo di Tresiba in pazienti adolescenti con il 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. I monomeri di insulina degludec si separano gradualmente dai multi-esameri determinando così un rilascio lento e continuo di insulina degludec nella circolazione.

Le concentrazioni sieriche allo steady state si raggiungono dopo 2-3 giorni di somministrazione giornaliera di Tresiba.

Durante un periodo di 24 ore con trattamento una volta al giorno, l'esposizione dell'insulina degludec era distribuita in modo uniforme tra le prime e le seconde 12 ore. Il rapporto tra  $AUC_{IDeg,0-12h,SS}$  e  $AUC_{IDeg,\tau,SS}$  era di 0,5.

### Distribuzione

L'affinità dell'insulina degludec per l'albumina sierica determina un legame delle proteine plasmatiche > 99% nel plasma umano.

### Biotrasformazione

La degradazione dell'insulina degludec è simile a quella dell'insulina umana; tutti i metaboliti sono inattivi.

### Eliminazione

L'emivita dopo somministrazione sottocutanea di Tresiba è determinata dal grado di assorbimento dai tessuti sottocutanei. L'emivita di Tresiba è di circa 25 ore indipendentemente dalla dose.

### Linearità

Dopo la somministrazione sottocutanea nell'intervallo posologico terapeutico è stata osservata una proporzionalità della dose nell'esposizione totale. Nel confronto diretto, i requisiti di bioequivalenza sono soddisfatti per Tresiba 100 unità/mL e Tresiba 200 unità/mL (in base a  $AUC_{IDeg,\tau,SS}$  e  $C_{max,IDeg,SS}$ ).

### Sesso

Non sono state rilevate differenze tra i sessi nelle proprietà farmacocinetiche di questo medicinale.



### Anziani, etnia, compromissione renale ed epatica

Non sono state rilevate differenze nella farmacocinetica dell'insulina degludec tra pazienti anziani e giovani, tra diverse etnie o tra soggetti sani e pazienti con compromissione renale o epatica.

### Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina degludec in bambini (1-11 anni) e adolescenti (12-18 anni) sono allo steady state paragonabili con quelle osservate in adulti affetti da diabete di tipo 1.

L'esposizione totale dopo 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

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.

Sostanze aggiunte a Tresiba possono causare degradazione dell'insulina degludec.

Tresiba non deve essere miscelato ai liquidi infusionali.

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi.

#### Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preimpia

Dopo la prima apertura o nel trasporto come scorta, il medicinale può essere conservato per un massimo di 8 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.

#### Tresiba 200 unità/mL soluzione iniettabile in penna preimpia

Dopo la prima apertura o nel trasporto come scorta, il medicinale può essere conservato per un massimo di 8 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.

#### Tresiba 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 8 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**

##### Tresiba 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 proteggerla dalla luce.

##### Tresiba 200 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 proteggerla dalla luce.

##### Tresiba 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**

##### Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita

3 mL di soluzione in una cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (alobutile) e uno strato laminato in gomma (alobutile/poli-isoprene) contenuti in una penna preriempita monouso multidose in polipropilene.

Confezione da 1 (con o senza aghi), 5 (senza aghi) penne preriempite o confezione multipla contenente 10 (2 confezioni x 5) (senza aghi) penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

##### Tresiba 200 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita

3 mL di soluzione in una cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (alobutile) e uno strato laminato in gomma (alobutile/poli-isoprene) contenuti in una penna preriempita monouso multidose in polipropilene.

Confezione da 1 (con o senza aghi), 2 (senza aghi), 3 (senza aghi), 5 (senza aghi) penne preriempite o confezione multipla contenente 6 (2 confezioni x 3) (senza aghi) penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

##### Tresiba 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) contenuti in una confezione.

Confezione da 5 e 10 cartucce.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

Se Tresiba 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.

Tresiba in penna preriempita è disponibile in due formulazioni. "Tresiba 100 unità/mL" o "Tresiba 200 unità/mL" è chiaramente evidenziato sull'etichetta della penna e sulla confezione.

### Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita

La confezione e l'etichetta di Tresiba 100 unità/mL sono di colore verde chiaro.

La penna preriempita (FlexTouch) è progettata per essere usata 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.

### Tresiba 200 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita

La confezione e l'etichetta di Tresiba 200 unità/mL sono di colore verde scuro, con una striscia di colore rosso che ne evidenzia la formulazione.

La penna preriempita (FlexTouch) è progettata per essere usata con gli aghi per iniezione NovoFine/NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm.

Eroga 2–160 unità con incrementi di 2 unità. Seguire le istruzioni che accompagnano la penna preriempita.

### Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in cartuccia

La cartuccia (Penfill) è progettata per essere usata con i dispositivi per la somministrazione della Novo Nordisk (i dispositivi per la somministrazione e l'utilizzo ripetuto non sono inclusi nella confezione) e gli aghi per iniezione NovoFine o NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm.

Seguire le istruzioni che accompagnano il dispositivo per la 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

### Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita

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 unità/mL soluzione iniettabile in penna preriempita

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 units/mL soluzione iniettabile in cartuccia

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

**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**

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

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E 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**

## **A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E RESPONSABILI 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 e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

#### **Tresiba Penfill e Tresiba FlexTouch 200 unità/mL**

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

#### **Tresiba FlexTouch 100 unità/mL**

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

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 l'articolo 107 quater. par. 7 della Direttiva 2001/83CE e successive modifiche, pubblicate sul sito web dell'Agenzia Europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO 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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP.

Inoltre, un RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea per i 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).

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio prima del lancio deve fornire il materiale educativo a tutti i medici che si suppone siano coinvolti nel trattamento e nella gestione dei pazienti diabetici e a tutti i farmacisti che si suppone dispensino Tresiba.

Il materiale educativo ha lo scopo di aumentare la conoscenza sull'introduzione di un nuovo dosaggio di insulina nel mercato europeo e di descrivere le differenze chiave dei confezionamenti e dei dispositivi pre-riempiti per minimizzare il rischio di errori terapeutici e di confusione tra i due diversi dosaggi di Tresiba.

Il materiale educativo deve contenere:

- Lettera di comunicazione per gli operatori sanitari come descritta sotto;
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglio illustrativo;
- Poster per farmacie e unità diabetologiche;
- Brochure per il paziente.

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve assicurarsi che gli operatori sanitari siano informati del fatto che tutti i pazienti a cui è stato prescritto Tresiba devono essere provvisti di Brochure per il paziente e devono essere istruiti sul corretto uso della penna pre-riempita prima della prescrizione o dispensazione di Tresiba.

Il poster per le farmacie e le unità diabetologiche deve contenere i seguenti elementi chiave:

- che Tresiba è disponibile in due dosaggi;
- le differenze chiave dei confezionamenti e delle penne pre-riempite;
- assicurarsi, al momento della prescrizione, che il corretto dosaggio sia menzionato nella prescrizione;
- controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima della dispensazione per assicurare che il corretto dosaggio sia fornito al paziente;
- controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni somministrazione per evitare scambi accidentali tra i due dosaggi di Tresiba così come di altri medicinali insulinici;
- non usare senza la penna pre-riempita (ad esempio con una siringa);
- riportare ogni errore terapeutico o qualsiasi effetto indesiderato.

La brochure per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- che Tresiba è disponibile in due dosaggi;
- le differenze chiave dei confezionamenti e delle penne pre-riempite;
- controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni somministrazione per evitare scambi accidentali tra i due dosaggi di Tresiba;

- il paziente non vedente o con problemi alla vista deve essere sempre istruito a chiedere aiuto/assistenza ad un'altra persona con una buona vista e qualificata ad usare il dispositivo per l'insulina;
- usare sempre la dose raccomandata dal medico;
- usare sempre il contatore della dose e l'indicatore della dose per selezionare la dose. Non contare i click della penna per selezionare la dose;
- controllare quante unità sono state selezionate prima di iniettare insulina;
- il contatore della dose mostra il numero di unità indipendentemente dal dosaggio e non deve essere fatta alcuna conversione della dose;
- riportare ogni errore terapeutico o qualsiasi effetto indesiderato.

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve concordare il testo della lettera di comunicazione per l'operatore sanitario e il contenuto della brochure per il paziente con un piano di comunicazione concordato con l'Autorità nazionale competente in ogni Stato Membro prima della distribuzione del materiale educativo nello Stato Membro.

Agenzia Italiana del Farmaco