

Tresiba® FlexTouch® 100 U/mL insulina degludeca

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tresiba® FlexTouch® 100 U/mL
insulina degludeca

APRESENTAÇÕES

Tresiba® FlexTouch® 100 U/mL - embalagens com 1 ou 5 sistema(s) de aplicação preenchido(s), cada um com 3 mL de solução injetável de insulina degludeca.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO

1 mL de solução contém:

insulina degludeca 100 U
(equivalente a 3,66 mg de insulina degludeca).

Excipientes: glicerol, metacresol, fenol, acetato de zinco, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

Cada sistema de aplicação preenchido de Tresiba® FlexTouch® contém 3 mL equivalente a 300 U. Uma unidade (U) de insulina degludeca corresponde a uma unidade internacional (UI).

O sistema de aplicação preenchido pode fornecer uma dose máxima de 80 unidades em uma única injeção com incrementos de dose de 1 unidade.

A insulina degludeca é produzida por tecnologia do DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tresiba® (insulina degludeca) é indicado para o tratamento do diabetes *mellitus* em adultos, adolescentes e crianças acima de 1 ano. Tresiba® pode ser usado em combinação com antidiabéticos orais, assim como com outras insulinas de ação rápida ou ultrarrápida.

Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, Tresiba® pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com antidiabéticos orais, ou receptores agonistas de GLP-1 e insulina bolus.

Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1, Tresiba® sempre deve ser administrado em combinação com insulina rápida ou ultrarrápida

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram realizados 11 estudos clínicos, *treat to target* (com tratamento para meta glicêmica estabelecida), multinacionais, abertos, controlados, randomizados, paralelos, com duração de 26 ou 52 semanas, expondo 4275 pacientes à insulina degludeca (1102 com diabetes *mellitus* tipo 1 e 3173 com diabetes *mellitus* tipo 2). A eficácia e segurança foram confirmadas com dose única diária de insulina degludeca, na mesma hora do dia e em horários flexíveis tanto para o início quanto na intensificação da insulinoterapia.

Nos estudos clínicos abertos, Tresiba® melhora efetivamente o controle glicêmico conforme avaliado pela HbA_{1c}. Foi confirmada não-inferioridade na alteração da HbA_{1c} do início até o final do estudo, tratando o paciente para o alvo estabelecido de glicemia em todos os estudos contra todos os comparadores, exceto contra sitagliptina, onde a insulina degludeca foi significativamente superior. A não inferioridade da HbA_{1c} foi também confirmada para aplicação no mesmo período do dia e em esquemas de horário de aplicação flexíveis em portadores de diabetes tipos 1 e 2^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8}.

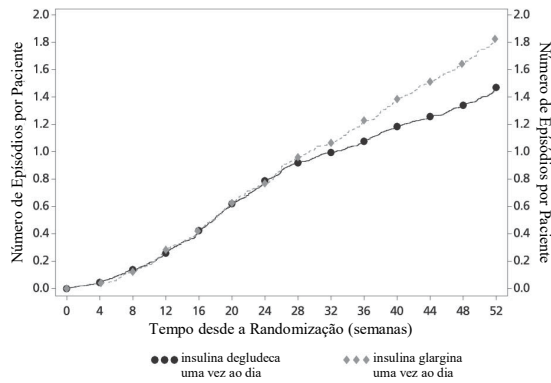
Nos estudos *treat to target* em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2, Tresiba® forneceu o mesmo nível de controle glicêmico enquanto manteve a redução do risco de hipoglicemia nas 24 horas, quando o horário da aplicação é alterado de um dia para outro em comparação com a administração no mesmo horário todos os dias^{4, 8}.

Tresiba® reduz a glicemia de jejum mais do que a insulina glargina em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2, mais do que a insulina detemir em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 e mais do que a sitagliptina em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.

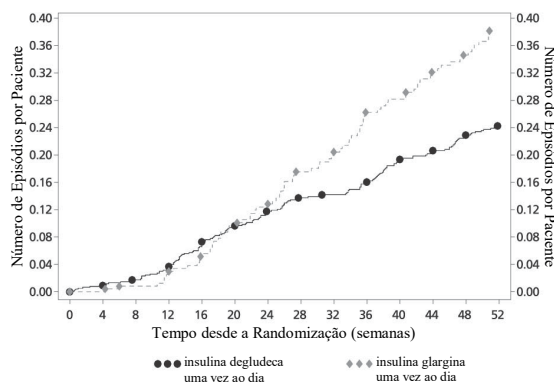
No diabetes *mellitus* tipo 2 um estudo clínico aberto *treat to target* envolvendo pacientes em início da insulinoterapia mostrou uma taxa de hipoglicemia noturna confirmada 36% menor (definida como episódios entre a meia-noite e as seis horas da manhã, confirmada pela glicemia < 56 mg/dL (3,1 mmol/L) ou pelo paciente necessitar da assistência de outra pessoa) com Tresiba® uma vez ao dia em comparação com a insulina glargina (100 unidades/mL), ambos em combinação com antidiabéticos orais (ADO). Em um estudo clínico *treat to target*, que avaliou a terapia basal/bolus em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, Tresiba® mostrou uma redução no risco de hipoglicemia nas 24 horas e noturna em comparação com a insulina glargina (100 unidades/mL)^{1, 2}.

Figura 1 Episódios de hipoglicemia confirmados (A) e episódios de hipoglicemia noturna confirmados (B) – Relacionados ao tratamento – Função cumulativa média. Diabetes *mellitus* tipo 2 em estudo de 52 semanas com insulina basal e antidiabéticos orais

A)



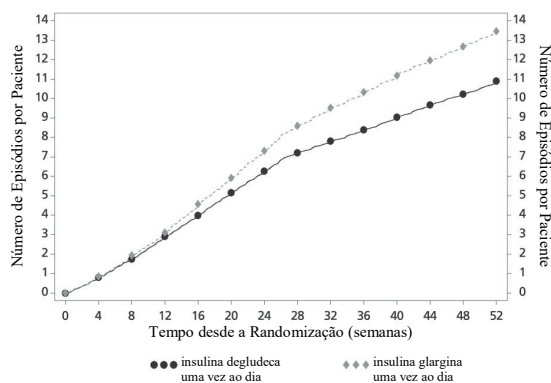
B)



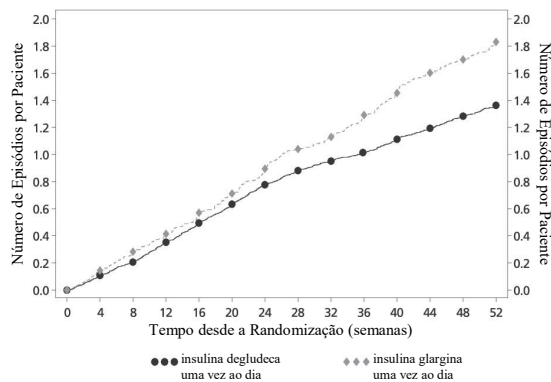
Período noturno: período entre 00:01 e 05:59 da manhã (ambos incluídos).

Figura 2 Episódios de hipoglicemia confirmados (A) e episódios de hipoglicemia noturna confirmados (B) – Relacionados ao tratamento - Função cumulativa média - diabetes *mellitus* tipo 2 em estudo de 52 semanas com antidiabéticos orais e insulino terapia basal-bolus.

A)



B)



Período noturno: período entre 00:01 e 05:59 da manhã (ambos incluídos).

Os estudos clínicos *treat to target* com pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 com Tresiba® versus insulina detemir e versus insulina glargina, mostraram taxas de hipoglicemia noturna confirmada para Tresiba® 34% e 25% inferiores, respectivamente ^{6,7,8}.

Em uma meta-análise prospectivamente planejada com sete estudos abertos *treat to target*, em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2, Tresiba® foi superior em termos de menor número de episódios de hipoglicemia confirmados relacionados ao tratamento e episódios hipoglicêmicos noturnos confirmados comparado com a insulina glargina (100 unidades/mL). Os resultados demonstram que o nível mais baixo da glicose plasmática de jejum com Tresiba® é atingido com um menor risco de hipoglicemia. No período de manutenção, os benefícios observados tornaram-se mais pronunciados, refletindo uma redução sustentada ou ainda maior no risco de hipoglicemia ao longo do tempo com insulina degludeca uma vez ao dia em comparação com a insulina glargina (100 unidades/mL). ^{1,2,3,4,6,8,9}

Tabela 3 Desfechos da meta-análise de hipoglicemia

Razão estimada de tratamento (insulina degludeca/ insulina glargina (100 unidades/mL))	Hipoglicemia confirmada ^a	
	Total (nas 24 horas)	Noturna
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 + tipo 2 (agrupados)	0,91*	0,74*
Período de manutenção ^b	0,84*	0,68*
Indivíduos geriátricos ≥ 65 anos	0,82	0,65*
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	1,10	0,83
Período de manutenção ^b	1,02	0,75*
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	0,83*	0,68*
Período de manutenção ^b	0,75*	0,62*
Terapia basal isolada em pacientes sem uso prévio de insulina	0,83*	0,64*

*estatisticamente significante;

^aHipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados de glicemia plasmática <56 mg/dL ou paciente necessitando de assistência de terceiros. Hipoglicemia noturna confirmada foi definida como aquela que ocorreu da 00:01h às 5:59h.

^bepisódios a partir da 16^ª semana;

Não há desenvolvimento clínico relevante de anticorpos anti-insulina após tratamento de longo prazo com Tresiba®.

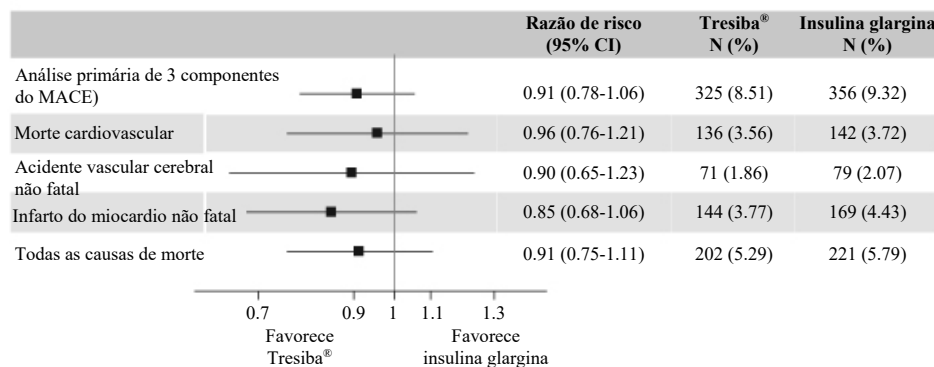
Em um estudo clínico de 104 semanas, 57% dos pacientes com diabetes tipo 2 tratados com Tresiba® (insulina degludeca) em combinação com metformina atingiu um alvo HbA1c <7,0%, e os pacientes remanescentes continuaram em um estudo clínico aberto de 26 semanas e foram randomizados para adicionar ao tratamento liraglutida ou uma única dose de insulina asparte (na refeição principal). No braço de insulina degludeca + liraglutida, a dose de insulina foi reduzida em 20%, a fim de minimizar o

risco de hipoglicemia. A adição de liraglutida resultou em uma redução estatística em uma maior redução da HbA1c (-0,73% para – liraglutida vs 0,40% por comparador médias estimadas) e peso corporal (-3,03 vs 0,72 kg). A taxa de episódios hipoglicêmicos (paciente por ano de exposição) foi estatisticamente e significativamente inferior ao adicionar liraglutida em comparação com a adição de uma única dose de insulina asparte (1,0 vs 8,15; proporção: 0,13; IC 95%: 0,08-0,21).

Avaliação cardiovascular

DEVOTE foi um estudo clínico randomizado, duplo-cego, evento-dirigido, conduzido com uma duração média de 2 anos, que comparou a segurança cardiovascular de Tresiba versus insulina glargina (100 U/mL) em 7.637 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e alto risco de eventos cardiovasculares.¹² A análise primária foi o tempo transcorrido da randomização até a primeira ocorrência de um evento cardiovascular maior de 3 componentes do MACE, definido como morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. O estudo foi projetado como um estudo de não inferioridade, para excluir uma margem superior de risco pré-especificado de 1,3 para a razão de risco (HR) de MACE comparando Tresiba® com insulina glargina. A segurança cardiovascular de Tresiba® em comparação com a insulina glargina foi confirmada (HR: 0.91 [0,78; 1.06]) (Figura 3) Os resultados das análises de subgrupos (por exemplo, sexo, duração do diabetes, grupo de risco CV e regime de insulina anterior) foram semelhantes à análise primária.

Figura 3: Análise forest plot de 3 componentes do MACE e desfechos cardiovasculares individuais em DEVOTE.



N: Número de indivíduos com um primeiro evento confirmado por EAC durante o estudo.

%: porcentagem de indivíduos com um primeiro evento confirmado por EAC em relação ao número de indivíduos randomizados.

EAC: Comitê de adjudicação de eventos.

CV: Cardiovascular.

IC: Intervalo de confiança de 95%.

No início do estudo, a HbA1c foi de 8,4% em ambos os grupos de tratamento e após 2 anos reduziu para 7,5%, tanto com Tresiba® quanto com insulina glargina.

Tresiba® foi superior em comparação com a insulina glargina em termos de menor taxa de eventos hipoglicêmicos graves e menor proporção de indivíduos com hipoglicemia grave. A taxa de hipoglicemia grave noturna foi significativamente menor para Tresiba® em comparação com a insulina glargina (Tabela 4).

Tabela 4: Resultados do DEVOTE

	Tresiba® ¹	Insulina glargina (100 U/mL) ¹
N	3.818	3.819
Taxa de hipoglicemia (por 100 pacientes/anos de observação)		
Grave	3,70	6,25
	Razão da taxa: 0,60 [0,48; 0,76]	
Grave Noturna ²	0,65	1,40
	Razão da taxa: 0,47 [0,31; 0,73]	
Proporções de pacientes com hipoglicemia (porcentagem de pacientes)		
Grave	4,9	6,6

Probabilidade: 0.73 [0.60; 0.89]

¹Em adição à terapia padrão de cuidados para diabetes e doenças cardiovasculares

²Hipoglicemia noturna grave foi definida como aquela que ocorreu entre meia-noite e 6 horas da manhã.

População pediátrica¹⁰

A eficácia e segurança da Tresiba® foram estudadas em um estudo clínico randomizado controlado 1:1, em crianças e adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 1, por um período de 26 semanas (n = 350), seguido por um período de extensão de 26 semanas (n = 280). O braço de pacientes do Tresiba® incluiu 43 crianças com idade entre 1-5 anos, 70 crianças com idade entre 6-11 anos e 61 adolescentes com idades entre 12-17 anos. Tresiba® administrado uma vez por dia mostrou uma redução similar em HbA1c na semana 52 e maior redução na FPG da linha de base em relação ao comparador insulina detemir administrado uma vez ou duas vezes por dia. Isto foi atingido com 30% de doses diárias a menos de Tresiba® em comparação com a insulina detemir. As taxas (eventos por paciente por ano de exposição) de hipoglicemia grave (definição ISPAD; 0,51 vs 0,33), hipoglicemia confirmada (57,71 vs 54,05) e hipoglicemia noturna confirmada (6,03 vs 7,60) foram comparáveis com Tresiba® versus a insulina detemir. Em ambos os braços de tratamento, crianças com idade entre 6-11 anos tiveram uma taxa numericamente mais elevada de hipoglicemia confirmada que nos outros grupos etários. Foi observada uma taxa elevada de hipoglicemia grave em crianças de 6 a 11 anos no braço Tresiba®. A taxa de episódios hiperglicêmicos com cetose foi significativamente menor para Tresiba® versus a insulina detemir, 0,68 e 1,09, respectivamente. A frequência, tipo e gravidade das reações adversas na população pediátrica não indicam diferenças com a experiência da população geral de diabetes. Desenvolvimento de anticorpos foi esparsa e não tiveram impacto clínico. Dados de eficácia e segurança para pacientes adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 2 foram extrapolados a partir de dados de pacientes adolescentes e adultos com diabetes *mellitus* tipo 1 e pacientes adultos com diabetes *mellitus* tipo 2. Os resultados suportam o uso de Tresiba® em pacientes adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 2.

Dados de Estudos Clínicos
Tabela 5 Resultados dos estudos clínicos abertos em diabetes *mellitus* tipo 2^{6,7}

	Pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 randomizados para 52 semanas de tratamento		Pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 randomizados para 26 semanas de tratamento	
	Tresiba® uma vez ao dia + insulina asparte	insulina glargina (100 unidades/mL) uma vez ao dia + insulina asparte	Tresiba® uma vez ao dia + insulina asparte	insulina detemir uma vez ao dia + insulina asparte
N	472	157	302	153
HbA_{1c}(%)				
Final do estudo	7,3	7,3	7,3	7,3
Varição média inicial	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® - comparador) [95%IC]	-0,01 [-0,14; 0,11]		-0,09 [-0,23; 0,05]	
Glicemia de jejum (mmol/L)(mg/dL)				
Final do estudo	7,8 (141,0)	8,3 (149,0)	7,3 (131,3)	8,9 (160,8)
Varição média inicial	-1,27 (-22,94)	-1,39 (-25,09)	-2,60 (-46,80)	-0,62 (-11,26)
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® - comparador) [95%IC]	-0,33 [-1,03; 0,36] (-5,97 [-18,50; 6,56])		-1,66 [-2,37; -0,95] (-29,84 [-42,64; -17,05])	
Taxa de hipoglicemia / paciente / ano de exposição				
Hipoglicemia grave	0,21	0,16	0,31	0,39
Hipoglicemia confirmada	42,54	40,18	45,83	45,69
Relação entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]	1,07 [0,89; 1,28]		0,98 [0,80; 1,20]	
Hipoglicemia noturna confirmada	4,41	5,86	4,14	5,93
Relação entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]	0,75 [0,59; 0,96]		0,66 [0,49; 0,88]	

Tabela 6 Resultados dos estudos clínicos em aberto, sem uso prévio de insulina em diabetes *mellitus* tipo 2^{2,3} (iniciação com insulina)

	Pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 randomizados para 52 semanas de tratamento		Pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 randomizados para 26 semanas de tratamento	
	Tresiba® uma vez ao dia + ADO(s) (+ met ± DPP-IV)	insulina glargina (100 unidades/mL) uma vez ao dia + ADO(s) (+ met ± DPP-IV)	Tresiba® (200 unidades/mL) uma vez ao dia + met ± DPP-IV	insulina glargina (100 unidades/mL) uma vez ao dia + met ± DPP-IV
N	773	257	228	229
HbA_{1c}(%)				
Final do estudo	7,1	7,0	7,0	6,9
Varição média inicial	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]	0,09 [-0,04; 0,22]		0,04 [-0,11; 0,19]	
Glicemia de jejum (mmol/L)(mg/dL)				
Final do estudo	5,9 (106,2)	6,4 (114,7)	5,9 (105,7)	6,3 (113,1)
Varição média inicial	-3,76 (-67,75)	-3,30 (-59,45)	-3,70 (-66,74)	-3,38 (-60,90)
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® - comparador) [95%IC]	-0,43 [-0,74; -0,13] (-7,83 [-13,34; -2,31])		-0,42 [-0,78; -0,06] (-7,59 [-14,09; -1,09])	
Taxa de hipoglicemia / paciente / ano de exposição				
Hipoglicemia grave	0	0,02	0	0
Hipoglicemia confirmada	1,52	1,85	1,22	1,42
Relação entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]	0,82 [0,64; 1,04]		0,86 [0,58; 1,28]	
Hipoglicemia noturna confirmada	0,25	0,39	0,18	0,28
Relação entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]	0,64 [0,42; 0,98]		0,64 [0,30; 1,37]	

Tabela 7 Resultados dos estudos clínicos abertos em diabetes *mellitus* tipo 2^{1,5} : esquerda – com uso prévio de insulina, direita – sem uso prévio de insulina.

	Pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 randomizados para 52 semanas de tratamento		Pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 randomizados para 26 semanas de tratamento	
	Tresiba® uma vez ao dia + insulina asparte ± ADO(s) (insulina asparte três vezes ao dia ± met ± PIO)	insulina glargina (100 unidades/mL) uma vez ao dia + insulina asparte ± ADO(s) (insulina asparte três vezes ao dia ± met ± PIO)	Tresiba® uma vez ao dia + ADO(s) (± met ± SU/glinida ± PIO)	Sitagliptina uma vez ao dia + ADO(s) (± met ± SU/glinida ± PIO)
N	744	248	225	222
HbA_{1c}(%)				
Final do estudo	7,1	7,1	7,2	7,7
Varição média inicial	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]	0,08 [-0,05; 0,21]		-0,43 [-0,61; -0,24]	
Glicemia de jejum (mmol/L)(mg/dL)				
Final do estudo	6,8 (121,7)	7,1 (127,3)	6,2 (111,6)	8,5 (153,7)
Varição média inicial	-2,44 (-43,95)	-2,14 (-38,55)	-3,22 (-57,99)	-1,39 (-25,09)
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® - comparador) [95%IC]	-0.29 [-0.65; 0.06] (-5.24 [-11.62; 1.14])		-2.17 [-2.59; -1.74] (-39.07 [-46.75; -31.39])	
Taxa de hipoglicemia / paciente / ano de exposição				
Hipoglicemia grave	0,06	0,05	0,01	0
Hipoglicemia confirmada	11,09	13,63	3,07	1,26
Relação entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]	0,82 [0,69; 0,99]		3,81 [2,40; 6,05]	
Hipoglicemia noturna confirmada	1,39	1,84	0,52	0,30
Relação entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]	0,75 [0,58; 0,99]		1,93 [0,90 4,10]	

Tabela 8 Resultados de estudos clínicos abertos em diabetes *mellitus* tipo 2 com esquema flexível de dose

Pacientes adultos com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 randomizados para 26 semanas de tratamento com Tresiba®, em dose única diária (com a refeição principal da noite) ou em esquema de dose flexível (intervalos entre as doses de 8 ou 40 horas aproximadamente) ou insulina glargina uma vez ao dia como parte da terapia combinada com um ou dois dos seguintes antidiabéticos orais (SU, metformina ou pioglitazona).			
	Tresiba® uma vez ao dia	Tresiba® uma vez ao dia (Flex)	insulina glargina (100 unidades/mL) uma vez ao dia
N	228	229	230
HbA_{1c}(%)			
Final do estudo	7,3	7,2	7,1
Varição média inicial	-1,07	-1,28	-1,26
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]		0,04 [-0,12; 0,20]	
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® uma vez ao dia (fixo flexível) - Tresiba® uma vez ao dia) [95% IC]	-0,13 [-0,29; 0,03]		
Glicemia de jejum (mmol/L)(mg/dL)			
Final do estudo	5,8 (104,5)	5,8 (105,3)	6,2 (112,1)
Varição média inicial	-2,91 (-52,43)	-3,15 (-56,82)	-2,78 (-50,11)
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]		-0,42 [-0,82; -0,02] (-7,53 [-14,72; -0,35])	
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® uma vez ao dia (fixo flexível) - Tresiba® uma vez ao dia) [95%IC]	0,05 [-0,45; -0,35] (-0,88 [-8,07; 6,32])		
Taxa de hipoglicemia / paciente / ano de exposição			
Hipoglicemia grave	0,02	0,02	0,02
Hipoglicemia confirmada	3,63	3,64	3,48
Relação entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]		1,03 [0,75; 1,40]	
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® uma vez ao dia (fixo flexível) - Tresiba® uma vez ao dia) [95% IC]	1,10 [0,79; 1,52]		
Hipoglicemia noturna confirmada	0,56	0,63	0,75
Relação entre os tratamentos (Tresiba® / comparador) [95% IC]		0,77 [0,44; 1,35]	
Diferença estimada entre os tratamentos (Tresiba® uma vez ao dia (fixo flexível) - Tresiba® uma vez ao dia) [95% IC]	1,18 [0,66; 2,12]		

Referências:

1. Garber Alan J, King Allen B, Del Prato Stefano, Sreenan Seamus, Balci Mustafa K, Muñoz-Torres Manuel, Rosenstock Julio, Endahl Lars A, Francisco Ann Marie Ocampo, Hollander Priscilla. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379 (9825): 1498-507
2. The BEGIN™ Once Long Trial: Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes in a 1-year, phase 3, randomised, parallel-group, multinational, treat-to-target trial. *Diabetes Care* 2012; 35 (12): 2464-2471
3. Gough Stephen C L, Bhargava Anuj, Jain Rajeev, Mersebach Henriette, Rasmussen Søren, Bergenstal Richard M. Low-Volume Insulin Degludec 200 units/mL Once Daily Improves Glycemic Control Similar to Insulin Glargine With a Low Risk of Hypoglycemia in Insulin-Naive Patients With Type 2 Diabetes: A 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: The BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes care*; 36 (9): 2536-2542
4. Meneghini Luigi, Atkin Stephen L, Gough Stephen C L, Raz Itamar, Blonde Lawrence, Shestakova Marina, Bain Stephen, Johansen Thue, Begtrup Kamilla, Birkeland Kåre I. The Efficacy and Safety of Insulin Degludec Given in Variable Once-Daily Dosing Intervals Compared with Insulin Glargine and Insulin Degludec Dosed at the Same Time Daily: A 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in people with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2013; 36 (4): 858-864
5. Philis-Tsimikas A, Del Prato S, Satman I, Bhargava A, Dharmalingam M, Skjøth T V, Rasmussen S, Garber A J. Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 15 (8): 760-766
6. Bode B, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones D, CTMH, AZRN, Heller S. Insulin Degludec Improves Glycemic Control with Lower Nocturnal Hypoglycemia Risk than Insulin Glargine in Basal-Bolus Treatment with Mealtime Insulin Aspart in Type 1 Diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): 2-year Results. *Diabetic Medicine* 2013; 30 (11) 1293-7
7. Davies M J, Gross J L, Ono Y, Sasaki T, Bantwal G, Gall M A, Niemeyer M, Seino H. Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014. 16(10):922-930
8. Mathieu Chantal, Hollander Priscilla, Miranda-Palma Bresta, Cooper John, Franek Edward, Russell-Jones David, Larsen Jens, Tamer Søren Can, Bain Stephen C. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013; 98 (3): 1154-62
9. Ratner R E, Gough S C L, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, Endahl L, Zinman B. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 15 (2): 175-84
10. Thlanage N. et al - Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2015. 16(3): 164-176
11. Mathieu C, Rodbard H W, Cariou B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Ocampo Francisco A M, Rana A, Zinman B. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014; 16 (7): 636-44
12. Marso SP et al - Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. Jun.2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1615692

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A insulina degludeca liga-se especificamente ao receptor de insulina humana resultando nos mesmos efeitos farmacológicos da insulina humana.

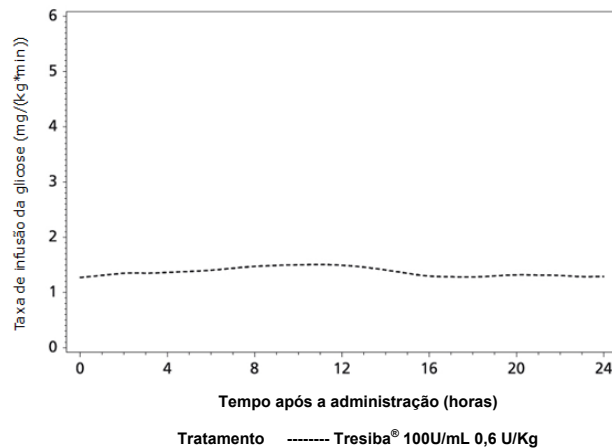
O efeito de diminuição da glicemia pela insulina degludeca é causado pela absorção facilitada da glicose após a ligação da insulina aos receptores nos músculos e nas células adiposas e pela inibição simultânea da liberação de glicose pelo fígado.

Efeitos farmacodinâmicos

Tresiba® é uma insulina basal de ação ultralonga que forma multi-hexâmeros solúveis após a aplicação subcutânea, resultando em um depósito do qual a insulina degludeca é contínua e lentamente absorvida na circulação levando a um efeito hipoglicemiante

linear e estável (vide figura 4). Durante um período de 24 horas com uma dose diária de tratamento, o efeito hipoglicemiante de Tresiba®, em contraste com as atuais insulinas basais, foi uniformemente distribuído entre o primeiro e o segundo período de 12 horas ($AUC_{GIR,0-12h,Estado\ de\ Equilíbrio} / AUC_{GIR,total,Estado\ de\ Equilíbrio} = 0,5$).

Figura 4 Perfil médio de infusão de glicose com insulina degludeca (em estado de equilíbrio) em portadores de diabetes mellitus tipo 2.



A duração da ação de Tresiba® é maior do que 42 horas dentro da faixa de dose terapêutica.

Em um estudo de clamp euglicêmico com duração de 42 horas, realizado no estado de equilíbrio, os indivíduos que haviam recebido Tresiba® 0,6 U/kg (n = 21) não apresentaram elevações da glicemia durante o período do estudo. Portanto, nestes indivíduos, a duração da ação foi superior a 42 horas.

O estado de equilíbrio é alcançado após 2-3 dias das administrações das doses.

A ação de redução de glicemia da insulina degludeca no estado de equilíbrio mostrou variabilidade diária quatro vezes menor em termos de coeficientes de variação (CV) para o efeito hipoglicemiante durante um intervalo de dose ($AUC_{GIR,t, Estado\ de\ Equilíbrio}$) e 2-24 horas ($AUC_{GIR2-24h, Estado\ de\ Equilíbrio}$), em comparação com a insulina glargina (vide Tabela 10).

Tabela 9 Variabilidade diária do efeito hipoglicemiante de Tresiba® e insulina glargina no estado de equilíbrio em portadores de diabetes mellitus tipo 1.

	Insulina degludeca (N=26) (CV%)	Insulina glargina (100 unidades/mL) (N=27) (CV%)
Variabilidade diária do efeito hipoglicemiante durante um intervalo de dose ($AUC_{GIR,t, Estado\ de\ Equilíbrio}$)	20	82
Variabilidade diária do efeito hipoglicemiante de 2 a 24 horas ($AUC_{GIR2-24h, Estado\ de\ Equilíbrio}$)	22	92

CV: coeficiente de variação intra-indivíduo em %

$AUC_{GIR,2-24h}$: efeito metabólico nas últimas 22 horas após a administração da dose (ou seja, não influenciado pela insulina intravenosa durante o período do clamp glicêmico).

O efeito hipoglicemiante total da insulina degludeca aumenta linearmente com o aumento da dose.

O efeito hipoglicemiante total é comparável para Tresiba® 100 U/mL e 200 U/mL, quando administrados na mesma dose total. Não há diferença clinicamente relevante na farmacodinâmica de Tresiba® entre indivíduos adultos jovens e idosos.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A ação ultralonga da insulina degludeca deriva da sua estrutura molecular especialmente projetada. Após a administração subcutânea, multi-hexâmeros solúveis e estáveis são formados criando um depósito de insulina no tecido subcutâneo. Os monômeros de insulina degludeca gradualmente separam-se dos multi-hexâmeros resultando em uma liberação lenta e contínua de insulina degludeca na circulação. Além disso, durante um período de 24 horas com uma dose diária de tratamento, a exposição da insulina degludeca foi uniformemente distribuída entre o primeiro e o segundo período de 12 horas ($AUC_{Tresiba®,0-12h,estado\ de\ equilíbrio} / AUC_{Tresiba®,Total,estado\ de\ equilíbrio} = 0,5$).

As concentrações séricas no estado de equilíbrio são alcançadas após 2-3 dias das administrações das doses.

Distribuição

A afinidade da insulina degludeca com a albumina sérica resulta em uma ligação às proteínas plasmáticas > 99% no plasma humano.

Metabolismo

A degradação da insulina degludeca é similar à da insulina humana; todos os metabólitos formados são inativos.

Eliminação

A meia-vida após a administração subcutânea é determinada pela taxa de absorção do tecido subcutâneo. A meia-vida da insulina degludeca é de aproximadamente 25 horas independente da dose.

Linearidade

A proporcionalidade da dose na exposição total é observada após a administração subcutânea dentro da faixa de dose terapêutica. Na comparação direta, requisitos para a bioequivalência são cumpridos para Tresiba® 100 U/mL e Tresiba® 200 U/mL (com base na $AUC_{Tresiba®, \tau, Estado de Equilíbrio} \propto C_{max, Tresiba®, Estado de Equilíbrio}$).

Gênero

Não há diferença entre os gêneros nas propriedades farmacocinéticas de Tresiba®.

Idosos, raça, insuficiência renal ou hepática

Não há diferença na farmacocinética da insulina degludeca entre pacientes idosos, adultos e jovens, entre raças, ou entre pacientes saudáveis e indivíduos com insuficiência renal ou hepática

Crianças e adolescentes

As propriedades farmacocinéticas da insulina degludeca em crianças (1-11 anos) e adolescentes (12-18 anos) foram comparáveis no estado de equilíbrio àquelas observados em adultos com diabetes *mellitus* tipo 1. A exposição total após uma única dose fixa foi maior em crianças/adolescentes do que em adultos com diabetes *mellitus* tipo 1.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não revelaram preocupações de segurança para os humanos com base em estudos de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, potencial carcinogênico e toxicidade reprodutiva.

A taxa de mitogênese relativa à potência metabólica para insulina degludeca mantém-se inalterada em comparação com a insulina humana.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados no item “Composição”.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipoglicemia

A omissão de uma refeição ou a realização de exercícios físicos vigorosos não planejados pode causar hipoglicemia.

Pode ocorrer hipoglicemia se a dose de insulina for muito elevada em relação às necessidades de insulina (vide item “Reações Adversas” e “Superdose”).

Em crianças, deve-se tomar cuidado para que as doses de insulina (especialmente em regime basal-bolus) coincidam com a ingestão de alimentos e a realização de atividades físicas, a fim de minimizar o risco de hipoglicemia.

Pacientes cujo controle glicêmico encontra-se muito melhorado (por exemplo, pela terapia insulínica intensificada) podem apresentar alteração em seus sintomas habituais de alerta de hipoglicemia e devem ser orientados adequadamente. Os sintomas habituais de alerta de hipoglicemia podem desaparecer em pacientes que tenham diabetes há muito tempo.

Normalmente as doenças concomitantes, especialmente as infecções e as condições febris, aumentam as necessidades de insulina do paciente. Doenças concomitantes no fígado, rim ou doenças que afetam as glândulas adrenal, hipófise ou tireoide podem necessitar de alterações na dose de insulina.

Assim como com todas as insulinas basais, o efeito prolongado de Tresiba® pode retardar a recuperação de uma hipoglicemia.

Hiperglicemia

A administração de insulina de ação ultrarrápida é recomendada em situações de hiperglicemia clinicamente importante.

Uma dose inadequada e/ou a descontinuação do tratamento em pacientes que necessitam de insulina pode levar à hiperglicemia e, potencialmente, à cetoacidose diabética. Além disso, doenças concomitantes, especialmente infecções, podem levar à hiperglicemia e, assim, provocar uma maior necessidade de insulina.

Normalmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia se desenvolvem gradualmente ao longo de um período de horas ou dias. Eles incluem sede, aumento da frequência urinária, náuseas, vômitos, sonolência, pele seca e avermelhada, boca seca e perda de apetite, bem como hálito cetônico. No diabetes tipo 1, episódios hiperglicêmicos não tratados podem levar eventualmente à cetoacidose diabética, que é potencialmente letal.

Transferência a partir de outras insulinas

A transferência de um paciente para outro tipo, marca, ou fabricante de insulina, deve ser feita sob supervisão médica e pode resultar na necessidade de mudança de dose.

Uso concomitante de tiazolidinedionas e insulinas

Casos de insuficiência cardíaca foram relatados quando tiazolidinediona foi usada em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Isto deve ser lembrado caso seja considerado o tratamento com tiazolidinediona associada à Tresiba®. Se a combinação for utilizada, os pacientes devem ser observados quanto aos sinais e sintomas da insuficiência cardíaca, ganho de peso e edema. A tiazolidinediona deve ser interrompida se ocorrer qualquer sinal de deterioração da função cardíaca.

Distúrbio visual

A intensificação da insulino terapia com melhora repentina do controle glicêmico pode estar associada com piora temporária da retinopatia diabética, enquanto melhora no controle glicêmico em longo prazo diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

Prevenção de troca acidental entre insulinas

Os pacientes devem ser instruídos a sempre verificar o rótulo para o tipo correto de insulina antes de cada injeção para evitar trocas acidentais entre as diferentes concentrações de Tresiba® bem como de outras insulinas. Pacientes devem verificar visualmente as unidades selecionadas no contador de dose da caneta. Por isso, a condição para o paciente auto administrar é que ele possa ler o contador de dose da caneta. Pacientes cegos ou com visão deficiente devem ser instruídos a sempre solicitar ajuda de outra pessoa com boa visão e treinada no uso da caneta de insulina.

Anticorpos anti-insulina

A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos anti-insulina. Em casos raros, a presença de tais anticorpos pode levar à necessidade de ajuste da dose de insulina a fim de corrigir a tendência à hiperglicemia ou hipoglicemia.

Crianças e adolescentes

Não há experiência clínica do uso da insulina degludeca em crianças e adolescentes de até 18 anos de idade com diabetes *mellitus* do tipo 2. Os dados para adolescentes com diabetes *mellitus* do tipo 2 foram extrapolados.

Gravidez

Não há experiência clínica com a insulina degludeca em mulheres grávidas.

Estudos de reprodução animal não revelaram quaisquer diferenças entre a insulina degludeca e a insulina humana em relação à embriotoxicidade e teratogenicidade.

Em geral, recomenda-se o controle intensificado da glicemia e monitoramento cuidadoso em mulheres grávidas com diabetes e naquelas com intenção de engravidar. As necessidades de insulina normalmente diminuem no primeiro trimestre, e subsequentemente aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. Após o parto, as necessidades de insulina normalmente retornam rapidamente aos valores anteriores à gravidez.

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não há experiência clínica com insulina degludeca durante a amamentação. Em ratas, a insulina degludeca foi excretada no leite, a concentração no leite foi menor do que no plasma.

Não se sabe se a insulina degludeca é excretada no leite humano. Nenhum efeito metabólico da insulina degludeca é esperado no recém-nascido/bebê lactente.

Fertilidade

Estudos de reprodução animal com insulina degludeca não revelaram quaisquer efeitos adversos na fertilidade.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

A capacidade de concentração e reação do paciente pode ser prejudicada como resultado de uma hipoglicemia. Isto pode representar um risco em situações nas quais essas habilidades são de especial importância (por exemplo, ao dirigir carro ou operar máquinas).

Os pacientes devem ser avisados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia enquanto dirigem. Isto é particularmente importante para aqueles cujos sinais de alerta da hipoglicemia estão ausentes ou reduzidos, ou que apresentam episódios frequentes de hipoglicemia.

A conveniência de dirigir deve ser considerada nestas circunstâncias.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Sabe-se que vários medicamentos interagem com o metabolismo da glicose.

As seguintes substâncias podem reduzir a necessidade de insulina:

Antidiabéticos orais, agonistas do receptor do GLP-1, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), salicilatos, esteróides anabólicos e sulfonamidas.

As seguintes substâncias podem aumentar a necessidade de insulina:

Contraceptivos orais, tiazidas, glicocorticoides, hormônios da tireoide, simpatomiméticos, hormônios de crescimento e danazol.

Os agentes beta-bloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia.

octreotida/ lanreotida podem aumentar ou diminuir a necessidade de insulina.

O álcool pode intensificar ou diminuir o efeito hipoglicêmico da insulina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes do uso: conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 °C e 8 °C), distante do compartimento do congelador. Não congelar.

Em uso ou carregado como reserva: armazenar em temperatura ambiente, abaixo de 30 °C ou sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C, por até 8 semanas.

Após aberto, Tresiba® deve ser mantido em temperatura ambiente, inferior a 30 °C ou sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C, longe do calor direto e tampado para proteger da luz, por no máximo 8 semanas (56 dias). Tresiba® FlexTouch®: mantenha o sistema de aplicação tampado quando não estiver sendo usado para proteger da luz.

O prazo de validade é de 30 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Tresiba® é uma solução neutra, límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Usar

Tresiba® é apenas para administração subcutânea e não deve ser administrado por via intravenosa, uma vez que pode resultar em hipoglicemia grave.

Também não deve ser administrado por via intramuscular, uma vez que isto pode alterar sua absorção.

Tresiba® não deve ser usado em bombas de infusão de insulina.

Tresiba® é administrado por via subcutânea com aplicação na coxa, na parte superior do braço ou na parede abdominal. Os locais de aplicação devem sempre ser alternados dentro da mesma região a fim de reduzir o risco de lipodistrofia.

Precauções para Manuseio e Descarte

Tresiba® FlexTouch® é um sistema de aplicação preenchido desenvolvido para ser usado com as agulhas da Novo Nordisk.

Tresiba® FlexTouch® 100 U/mL dispensa de 1 a 80 unidades em incrementos de 1 unidade.

Tresiba® FlexTouch® é para uso individual. O sistema de aplicação não deve ser preenchido novamente.

Tresiba® não deve ser utilizado se a solução não apresentar aparência límpida e incolor.

Tresiba® que foi congelado não deve ser utilizado.

As agulhas devem ser descartadas após cada injeção.

Incompatibilidades

Substâncias adicionadas a Tresiba® podem causar degradação da insulina degludeca.

Tresiba® não deve ser adicionado a fluidos de infusão.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Posologia

Tresiba® é uma insulina basal de ação ultralonga para administração subcutânea uma vez ao dia a qualquer hora do dia, preferencialmente no mesmo horário todos os dias.

A potência dos análogos de insulina, incluindo a insulina degludeca, é expressa em unidades (U). Uma unidade (U) de insulina degludeca corresponde a uma unidade internacional (UI) de insulina humana, 1 unidade de insulina glargina ou 1 unidade de insulina detemir.

Diabetes tipo 2:

Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, Tresiba® pode ser administrado isoladamente ou em combinação com antidiabéticos orais, receptores agonistas de GLP-1 e insulina em bolus.

Diabetes tipo 1:

No diabetes *mellitus* tipo 1, Tresiba® deve ser administrado, associado com insulina de ação rápida/ultrarrápida para cobrir as necessidades de insulina prandial.

A dose de Tresiba® deve ser ajustada de acordo com as necessidades individuais dos pacientes. É recomendado otimizar o controle glicêmico pelo ajuste de dose de acordo com a glicemia de jejum.

Assim como ocorre com todas as insulinas, o ajuste na dose pode ser necessário em pacientes que tiveram um aumento de suas atividades físicas, mudaram sua dieta habitual ou durante doenças concomitantes.

Início de Tresiba®:

Para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, a dose diária inicial recomendada de Tresiba® é de 10 U, seguida por ajustes individuais da dose.

Para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1, Tresiba® deve ser usado uma vez ao dia, associado à insulina prandial com subsequentes ajustes individuais da dose.

Ajuste de dose em pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 1 e diabetes mellitus tipo 2

A dose pode ser ajustada de acordo com as seguintes orientações de titulação:

Média de 3 medições consecutivas de glicose no plasma auto-monitorada em jejum (mg / dL)	Ajuste da dose (unidades)
<56	-4
56-69	-2
70-89	0
90-125	+2
>126	+4

O objetivo acima (70-89 mg/dL) para a média de três medições consecutivas de glicose no plasma auto-monitorada em jejum é proveniente do programa de ensaios clínicos e deve ser individualizado de acordo com as características do paciente.

Transferência a partir de outras insulinas

Para pacientes com diabetes tipo 2 sob tratamento com insulina basal, basal-bolus ou pré-mistura, a mudança da insulina basal para Tresiba® pode ser feita unidade por unidade baseado na dose da insulina basal anterior seguido por ajustes de dose individual.

Para a maioria dos pacientes com diabetes tipo 1, a mudança da insulina basal para Tresiba® pode ser feita unidade por unidade baseado na dose da insulina basal prévia com subseqüentes ajustes de dose individual.

Para pacientes com diabetes tipo 1 transferidos da insulina basal duas vezes ao dia, ou com HbA1c < 8,0% no momento da transferência, a dose de Tresiba® precisa ser determinada individualmente. A redução da dose deve ser considerada, seguida pelo ajuste individual da dose, de acordo com a resposta glicêmica.

Assim como ocorre com todas as insulinas, a monitoração cuidadosa da glicemia é recomendada durante a transferência e nas semanas seguintes. Poderá ser necessário o ajuste da dose e do horário da insulina rápida / ultrarrápida, ou de outros tratamentos antidiabéticos concomitantes.

Uso de Tresiba® em combinação com agonistas do receptor de GLP-1 em pacientes com diabetes de mellitus tipo 2

Quando adicionado Tresiba® a agonistas do receptor de GLP-1, a dose diária inicial recomendada é de 10 unidades, seguido de ajustes de dose individual.

Quando agonistas do receptor de GLP-1 são adicionados a Tresiba®, é recomendado reduzir em 20% a dose de Tresiba® para minimizar o risco de hipoglicemia. Subseqüentemente, a dose deve ser ajustada individualmente.

Flexibilidade do horário de aplicação

Com base nas necessidades do paciente e ao contrário de outras insulinas basais, Tresiba® permite flexibilidade no horário da administração da insulina. Os pacientes que se esquecerem de administrar uma dose são aconselhados a administrá-la assim que perceberem e depois retomar o seu esquema habitual de administração de dose uma vez ao dia. O intervalo mínimo entre duas doses de Tresiba® deve ser de 8 horas. Não existe experiência clínica de flexibilidade no horário de aplicação de Tresiba® em crianças e adolescentes.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade): Tresiba® pode ser usado em pacientes idosos. Assim como ocorre com todas as insulinas, o monitoramento da glicemia deve ser intensificado e a dose de insulina ajustada individualmente (vide item “Propriedades farmacocinéticas”).

Pacientes com disfunção renal e hepática: Tresiba® pode ser usado em pacientes com disfunção renal e hepática. Assim como ocorre com todas as insulinas, o monitoramento da glicemia deve ser intensificado e a dose de insulina ajustada individualmente (vide item “Propriedades farmacocinéticas”).

Pacientes pediátricos: Tresiba® pode ser usado em adolescentes e/ou crianças acima de 1 ano. Ao mudar de outra insulina basal para Tresiba®, a redução da dose de insulina basal e bolus deve ser considerada numa base individual, de forma a minimizar o risco de hipoglicemia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

a. Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequentemente relatada durante o tratamento foi a hipoglicemia (vide item c).

b. Tabela de reações adversas

As reações adversas listadas a seguir são baseadas em dados de estudos clínicos e classificadas de acordo com o MedDRA (órgãos e sistemas). As frequências são definidas como: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Órgãos e Sistemas	Frequência
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Muito comum – Hipoglicemia
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação	Comum – Reações no local de aplicação
	Incomum – Edema periférico
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo	Incomum – Lipodistrofia
Distúrbios do sistema imunológico	Rara – Hipersensibilidade
	Rara – Urticária

c. Descrição das principais reações adversas

Distúrbios do sistema imunológico

Reações alérgicas podem ocorrer com insulinas. Reações alérgicas do tipo imediata, tanto à insulina quanto aos excipientes podem causar potencial risco à vida. Foram relatados com a insulina degludeca, com frequência rara, hipersensibilidade (manifestadas com inchaço da língua e lábios, diarreia, náusea, cansaço e prurido) e urticária.

Hipoglicemia

Pode ocorrer hipoglicemia se a dose de insulina for mais elevada em relação à necessidade de insulina. Hipoglicemia grave pode levar à inconsciência e/ou convulsões, podendo resultar em prejuízo temporário ou permanente da função cerebral ou mesmo a morte. Os sintomas de hipoglicemia geralmente ocorrem repentinamente. Podem incluir suor frio, pele pálida e fria, fadiga, nervosismo ou tremor, ansiedade, cansaço incomum ou fraqueza, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, dor de cabeça, náusea e palpitação.

Reações no local da aplicação

Reações no local da aplicação podem ocorrer em pacientes tratados com Tresiba®, (incluindo hematoma no local da aplicação, dor, hemorragia, eritema, nódulo, inchaço, descoloração, prurido, calor e aumento do tecido no local da aplicação). Essas reações são normalmente leves e transitórias e normalmente desaparecem com a continuação do tratamento.

Lipodistrofia

Lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia, lipoatrofia) pode ocorrer no local da aplicação. Rodízio frequente do local da aplicação dentro da área designada pode ajudar a reduzir o risco de desenvolver estas reações.

d. População pediátrica

A insulina degludeca foi administrada em crianças e adolescentes de até 18 anos de idade para a investigação das propriedades farmacocinéticas (vide item “Propriedades farmacocinéticas”). Em um estudo de longa duração foi demonstrada a segurança e eficácia em crianças de 1 a 18 anos. A frequência, tipo e gravidade das reações adversas na população pediátrica não indica diferenças com a experiência na população geral de diabetes (vide item “Propriedades farmacodinâmicas”).

e. Outras populações especiais

Com base nos resultados dos estudos clínicos a frequência, tipo e gravidade das reações adversas observadas nos pacientes idosos e nos pacientes com insuficiência renal ou hepática não indicam qualquer diferença em relação à experiência mais ampla na população em geral.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Uma superdose específica não pode ser definida para a insulina. No entanto, se as doses são altas demais em relação às necessidades do paciente, pode ocorrer hipoglicemia em intensidades diferentes (vide item “Advertências e Precauções”).

• Episódios de hipoglicemia leve podem ser tratados pela administração oral de glicose ou produtos que contenham açúcar. Portanto, é recomendado que o paciente sempre carregue produtos contendo glicose.

• Episódios de hipoglicemia grave, onde o paciente não é capaz de se tratar, podem ser tratados com glucagon (0,5 a 1 mg) por via intramuscular ou subcutânea por uma pessoa que saiba aplicar, ou com glicose por via intravenosa por um profissional da saúde. A glicose deve ser administrada por via intravenosa se o paciente não responder ao glucagon dentro de 10 a 15 minutos. Após retomar a consciência, recomenda-se a ingestão de carboidratos para evitar a reincidência da hipoglicemia.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.1766.0029

Farmacêutico responsável:

Luciane M. H. Fernandes – CRF-PR 6002

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S

DK-2880 Bagsværd, Dinamarca

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

CEP: 83707-660 – Araucária – PR

CNPJ: 82.277.955/0001-55

Disk Novo Nordisk: 0800 144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/02/2020.



Tresiba® e FlexTouch® são marcas de propriedade da Novo Nordisk A/S

© 2020

Novo Nordisk A/S



Instruções de uso - Tresiba® FlexTouch® 100 U/mL

LEIA ATENTAMENTE ESTAS INSTRUÇÕES ANTES DE USAR TRESIBA® FLEXTOUCH®.

Se você não seguir as instruções atentamente, você pode injetar muita ou pouca insulina, o que pode levar a níveis muito altos ou muito baixos de açúcar no sangue.

Comece verificando seu sistema de aplicação para certificar-se de que ele contém a insulina que você necessita, então veja as ilustrações abaixo para conhecer as diferentes partes de seu sistema de aplicação e agulha.

Não use seu sistema de aplicação sem a devida orientação do seu médico ou profissional de saúde.

Se você é cego ou apresenta problemas visuais graves, não use este sistema de aplicação sem ajuda. Obtenha ajuda de uma pessoa com boa visão, que seja treinada para usar o sistema de aplicação Tresiba® FlexTouch®.

Tresiba® FlexTouch® é um sistema de aplicação preenchido com insulina, com seletor de dose. Ele contém 300 unidades de insulina e **proporciona doses de 1 a 80 unidades, em incrementos de 1 unidade. Não faça nenhum recálculo de dose.** Tresiba® FlexTouch® pode ser utilizado com agulhas descartáveis de até 8 mm de comprimento. Seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser usado com agulhas descartáveis NovoFine®. As agulhas não estão incluídas na embalagem.

Informação importante

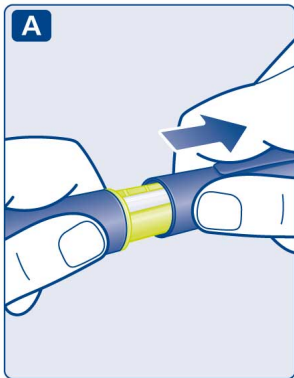
Preste atenção nestas informações para o uso correto da caneta.

Tresiba® FlexTouch® e agulha (exemplo)

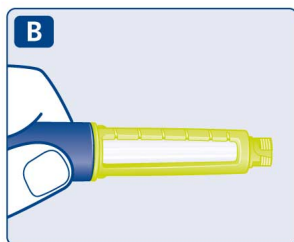


1. Preparação do sistema de aplicação

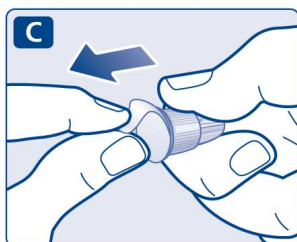
- **Verifique o nome e a cor da etiqueta do sistema de aplicação**, para certificar-se de que ele contém a insulina de que necessita. Isto é especialmente importante se você usar mais de um tipo de insulina. Se você usar o tipo de insulina errada, seu nível de açúcar no sangue poderá ficar muito alto ou muito baixo.
- **Retire a tampa do sistema de aplicação.**



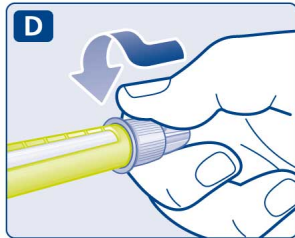
- **Verifique se a insulina no sistema de aplicação está límpida e incolor.** Olhe através do visor de insulina. Se a insulina parecer turva, não use o sistema de aplicação.



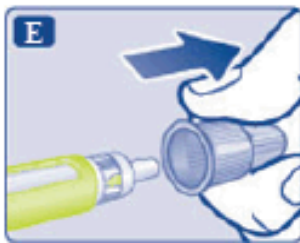
- **Pegue uma nova agulha e retire o selo protetor.**



- **Encaixe a agulha no sistema de aplicação.**
Gire até que esteja firmemente acoplada.

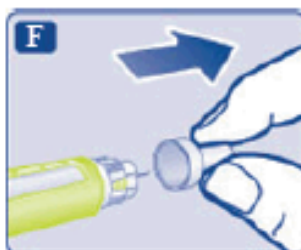


- **Retire a tampa externa da agulha e guarde-a.** Você vai precisar dela após a injeção, para remover com segurança a agulha do sistema de aplicação.



- **Retire a tampa interna da agulha e descarte-a.** Se você tentar colocá-la novamente, você pode acidentalmente ferir-se com a agulha.

Uma gota de insulina pode aparecer na ponta da agulha. Isso é normal, mas você ainda deve verificar o fluxo de insulina.



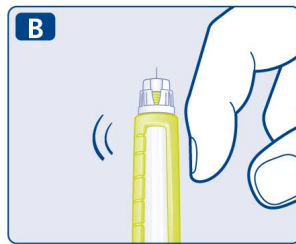
- ▲ **Utilize sempre uma agulha nova para cada injeção.**
Isso evitará o risco de contaminação, infecção, vazamento de insulina, agulhas entupidas e dosagem inadequada.
- ▲ **Nunca use uma agulha torta ou danificada.**

2. Verificação do fluxo de insulina

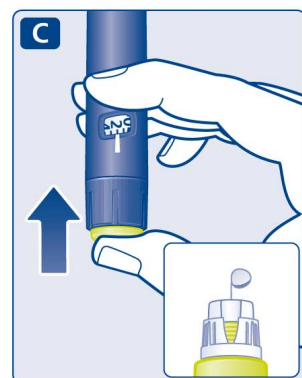
- **Sempre verifique o fluxo de insulina antes de começar.** Isso ajuda você a garantir que obtenha sua dose completa de insulina.
- Gire o seletor de dose para **selecionar 2 unidades**. Certifique-se que o seletor de dose mostra 2.



- Segure o sistema de aplicação com a agulha apontando para cima.
- Bata levemente com o dedo no topo do sistema de aplicação** algumas vezes para fazer com que qualquer bolha de ar suba para o topo.



- **Pressione e segure o botão injetor** até que o contador de dose mostre a dose 0 (zero). O 0 (zero) deve estar alinhado com o indicador da dose. Uma gota de insulina deve aparecer na ponta da agulha.



Uma pequena bolha de ar pode permanecer na ponta da agulha, mas esta não será injetada.

Se nenhuma gota aparecer, repita as etapas A à C até seis vezes. Se ainda não aparecer uma gota, mude a agulha e repita as etapas A à C mais uma vez.

Se uma gota de insulina ainda não aparecer, descarte a caneta e use uma nova.

- ▲ **Certifique-se sempre de que uma gota apareça** na ponta da agulha antes de injetar. Certifique-se de que a insulina flui.
Se nenhuma gota aparecer, a insulina **não** será aplicada, mesmo que o contador de dose possa mover-se. Isto pode indicar agulha bloqueada ou danificada.
- ▲ **Sempre verifique o fluxo antes de injetar.** Se você não verificar o fluxo, você pode injetar muito pouca insulina ou nenhuma. Isto pode levar a um elevado nível de açúcar no sangue.

3. Seleção da sua dose

- **Certifique-se de que o contador de dose está no 0 (zero) antes de começar.**
O 0 (zero) deve estar alinhado com o indicador da dose.
- **Gire o seletor de dose para selecionar a dose que você precisa,** como indicado pelo seu médico ou profissional de saúde.

Se você selecionar uma dose errada, você pode girar o seletor de dose para frente ou para trás para corrigir a dose.

A caneta pode selecionar até no máximo 80 unidades.



- ▲ **Sempre use o contador de dose e o indicador da dose para ver quantas unidades você selecionou, antes de injetar a insulina.**
Não conte pelos cliques do sistema de aplicação. Se você selecionar e injetar a dose errada, seu nível de açúcar no sangue pode ficar muito baixo ou muito elevado. Não use a escala de insulina, pois esta apenas mostra aproximadamente quanto de insulina está presente no sistema de aplicação.

O seletor de dose altera o número de unidades e faz um clique cada vez que gira.
Os cliques soam diferentes dependendo de que maneira você gira o seletor de dose.

O contador de dose e o indicador de dose mostram o número de unidades por dose.
Você pode selecionar até 80 unidades por dose.

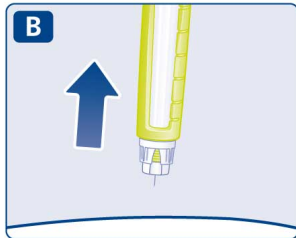
Quando o sistema de aplicação contém menos de 80 unidades, o contador de dose para no número de unidades que restam.

4. Injetando a dose

- **Introduza a agulha sob a pele** como o seu médico ou profissional de saúde orientou.
- **Certifique-se de que você pode ver o contador de dose.**
Não cubra o contador de dose com os dedos. Isso pode interromper a injeção.
- **Pressione e segure o botão injetor até que o contador mostre a dose 0 (zero).**
O 0 (zero) deve estar alinhado com o indicador de dose.
Você poderá, então, ouvir ou sentir um clique.
- **Deixe a agulha sob a pele durante pelo menos 6 segundos** para ter certeza de ter recebido a dose completa.



- **Retire a agulha da pele.**
Se aparecer sangue no local de injeção, pressione levemente. Não massageie a área.



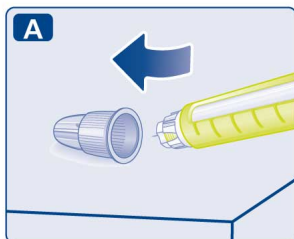
Sempre observe o contador de dose para saber quantas unidades você injetará.

Não conte pelos cliques do sistema de aplicação. O contador de dose irá mostrar o número exato de unidades. Nunca toque o contador de dose enquanto injeta. Isso pode interromper a injeção. Segure o botão de dosagem para baixo, após a injeção, até que o contador de dose volte a 0. Se o contador de dose parar antes que ele retorne para 0, a dose total não terá sido injetada, podendo resultar em baixo ou alto nível de açúcar no sangue.

- ① Você pode ver uma gota de insulina na ponta da agulha após a injeção. Isso é normal e não afeta a sua dose.

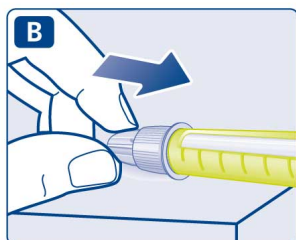
5 Após sua injeção

- **Conduza a ponta da agulha para dentro da tampa externa da agulha** sobre uma superfície plana.

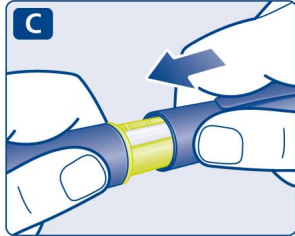


- Quando a agulha estiver coberta, **empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha completamente.**

- **Desenrosque a agulha** e descarte-a cuidadosamente.



- **Coloque a tampa no sistema de aplicação** após cada uso para proteger a insulina da luz.



- ▲ **Nunca tente colocar a tampa interna da agulha de volta na agulha.** Você pode se ferir com a agulha.

Sempre retire a agulha do sistema de aplicação.

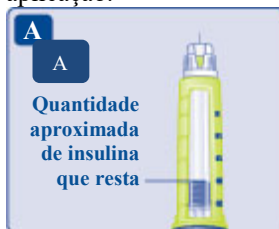
Isso evita agulhas entupidas, contaminação, infecção, vazamento de insulina e dosagem inadequada. Se a agulha estiver entupida, você **não** conseguirá injetar nenhuma insulina.

- ① **Sempre descarte a agulha após cada injeção** e guarde a sua caneta sem a agulha anexada. Isto reduz o risco de contaminação, infecção, perda de insulina, agulhas entupidas e dosagem inadequada.

Quando o sistema de aplicação estiver vazio, descarte-o **sem** a agulha conforme as instruções do seu médico, profissional de saúde ou autoridade local.

6. Qual a quantidade de insulina que resta?

- A **escala de insulina** mostra **aproximadamente** a quantidade de insulina restante no sistema de aplicação.



- **Para ver a quantidade de insulina que resta**, use o contador de dose:
Gire o seletor de dose até que o **contador de dose pare**.
Se ele mostrar 80, **pelo menos 80** unidades restam no sistema de aplicação.
Se ele mostrar **menos do que 80**, o número mostrado é o número de unidades que restam no sistema de aplicação.

- Girar o seletor de dose para trás até que o contador mostre a dose 0 (zero).



- Se você precisar de mais insulina do que as unidades restantes no sistema de aplicação, você pode dividir a sua dose entre dois sistemas de aplicação.

▲ Tenha muito cuidado para calcular corretamente, se você dividir a dose

Em caso de dúvida, aplique a dose completa com um novo sistema de aplicação. Se você injetar a dose errada, você injetará muito pouco ou muita insulina, o qual pode levar a um nível muito alto ou muito baixo de açúcar.

▲ Importante

- **Mantenha sempre o sistema de aplicação com você.**
 - **Leve sempre um sistema de aplicação extra e novas agulhas com você**, em caso de perda ou dano.
 - Mantenha sempre o sistema de aplicação e agulhas **fora da vista e do alcance de outras pessoas**, especialmente crianças.
 - **Nunca compartilhe** o sistema de aplicação ou as suas agulhas com outras pessoas. Isto pode levar a uma infecção cruzada.
 - **Nunca compartilhe** o sistema de aplicação ou as suas agulhas com outras pessoas. Seu medicamento pode ser prejudicial à saúde de outra pessoa.
-
- Os cuidadores devem **ser muito cautelosos ao manusear agulhas usadas** - para reduzir o risco de lesões com as agulha e infecção cruzada.
 - Mantenha sempre o sistema de aplicação com você. Não o deixe dentro do carro ou outro lugar onde ele possa ficar muito quente ou muito frio.

Cuidado com seu sistema de aplicação

Cuide do seu sistema de aplicação. O mau uso pode gerar uma administração inadequada, levando a um nível de açúcar no sangue muito baixo ou muito alto.

- **Não o deixe dentro do carro** ou outro lugar onde ele possa ficar muito quente ou muito frio.
- **Não deixe seu sistema de aplicação cair ou bater contra superfícies duras.**
Se você deixá-lo cair ou suspeitar de um problema, introduza uma nova agulha e verifique o fluxo de insulina antes de injetar.
- **Não tente recarregar o sistema de aplicação.** Uma vez vazio, ele não pode ser reutilizado.
- **Não tente reparar o sistema de aplicação** ou desmontá-lo.
- **Não exponha o sistema de aplicação à sujeira, pó ou líquido.**
- **Não lave, molhe ou lubrifique o sistema de aplicação.** Se necessário, limpe-a com detergente neutro com um pano umedecido.
- **Para armazenar** o sistema de aplicação, veja item da bula “7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”.