

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, em combinação com antidiabéticos orais, agonistas de receptores 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).

Nos estudos clínicos abertos, o efeito de Tresiba® foi testado em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (Tabela 1), em pacientes sem tratamento prévio com insulina (iniciação de insulina em diabetes *mellitus* tipo 2, Tabela 2) e em pacientes que já utilizavam insulina anteriormente (intensificação com insulina no diabetes *mellitus* tipo 2, Tabela 3) com tempo de dosagem fixo e flexível (Tabela 4). A redução da HbA_{1c} do início ao final do estudo foi confirmada como não inferior em todos os estudos contra todos os comparadores (insulina detemir e insulina glargina (100 U/mL)). Enquanto as melhorias na HbA_{1c} foram não inferiores em comparação com outras insulinas, Tresiba® foi superior na redução da HbA_{1c} em comparação a sitagliptina (tabela 3) ^{1, 2, 3, 4, 5, 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 confirmada relacionados ao tratamento (impulsionados por um benefício no diabetes *mellitus* tipo 2, vide Tabela 5) e episódios hipoglicêmicos noturnos confirmados comparado com a insulina glargina (100 U/mL). A redução na hipoglicemia foi alcançada em um nível médio mais baixo de GPJ (glicose plasmática de jejum) com Tresiba® quando comparado com insulina glargina. ^{1,2,3,4,6,8,9}

Tabela 1 Resultados de estudos clínicos abertos em diabetes *mellitus* tipo 1

	52 semanas de tratamento		26 semanas de tratamento	
	Tresiba® ¹	insulina glargina (100 U/mL) ¹	Tresiba® ¹	insulina detemir ¹
N	472	157	302	153
HbA_{1c}(%)				
Final do estudo	7,3	7,3	7,3	7,3
Variação 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)
Variação 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 confirmada²	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 confirmada²	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]	
¹ Uma vez ao dia + insulina asparte para cobrir as necessidades de insulina prandial. ² Hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados de glicemia <3,1 mmol / L (56 mg/dL) ou paciente necessitando de assistência de terceiros. Hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios que ocorreram entre meia-noite e 6 horas da manhã.				

Tabela 2 Resultados de estudos clínicos abertos com pacientes, sem uso prévio de insulina, com diabetes mellitus tipo 2 (iniciação com insulina)

	52 semanas de tratamento		26 semanas de tratamento	
	Tresiba® ¹	insulina glargina (100 U/mL) ¹	Tresiba® (200 unidades/mL) ¹	insulina glargina (100 U/mL) ¹
N	773	257	228	229
HbA_{1c} (%)				
Final do estudo	7,1	7,0	7,0	6,9
Variação média	-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)
Variação média	-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 confirmada²	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 confirmada²	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]	
¹ uma vez ao dia + metformina ± inibidor da DPP-4				
² Hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados de glicemia <3,1 mmol/L (56 mg/dL) ou paciente necessitando de assistência de terceiros. Hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios que ocorreram entre meia-noite e 6 horas da manhã.				

Tabela 3 Resultados de estudos clínicos abertos em diabetes *mellitus* tipo 2: esquerda – pacientes que já utilizavam insulina, direita – pacientes sem uso prévio de insulina.

	52 semanas de tratamento, com uso prévio de insulina.		26 semanas de tratamento, sem uso prévio de insulina.	
	Tresiba® ¹	insulina glargina (100 U/mL) ¹	Tresiba® ²	Sitagliptina ²
N	744	248	225	222
HbA_{1c} (%)				
Final do estudo	7,1	7,1	7,2	7,7
Variação média	-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)
Variação média	-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 confirmada³	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 confirmada³	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]	
¹ Uma vez ao dia + insulina asparte para cobrir as necessidades de insulina prandial ± metformina ± pioglitazona ² Uma vez ao dia ± metformina sulfonilureia (SU) / glinida ± pioglitazona ³ A hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados de glicemia <3,1 mmol/L (56mg/dL) ou paciente necessitando de assistência de terceiros. Hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios que ocorreram entre meia-noite e 6 horas da manhã.				

Tabela 4 Resultados de estudo clínico aberto em diabetes *mellitus* tipo 2 com esquema flexível de dose

26 semanas de tratamento			
	Tresiba® ¹	Tresiba® (Flex) ²	insulina glargina (100 U/mL) ³
N	228	229	230
HbA_{1c} (%)			
Final do estudo	7,3	7,2	7,1
Varição média	-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	-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 ⁵ (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 confirmada⁴	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 ⁶ (Tresiba® uma vez ao dia (fixo flexível) - Tresiba® uma vez ao dia) [95% IC]	1,10 [0,79; 1,52]		
Hipoglicemia noturna confirmada⁴	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 ⁶ (Tresiba® uma vez ao dia (fixo flexível) - Tresiba® uma vez ao dia) [95% IC]	1,18 [0,66; 2,12]		
¹ Uma vez ao dia (com refeição principal da noite) + um ou dois dos seguintes ADOs (antidiabéticos orais): SU, metformina ou inibidor da DPP-4 ² Esquema de dose flexível uma vez por dia (intervalos de aproximadamente 8–40 horas entre as doses) + um ou dois dos seguintes antidiabéticos orais SU; metformina ou inibidor da DPP-4 ³ Uma vez ao dia + um ou dois dos seguintes agentes antidiabéticos orais: SU, metformina ou inibidor da DPP-4 ⁴ Hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados de glicemia <3,1 mmol/L (56mg/dL) ou paciente necessitando de assistência de terceiros. Hipoglicemia noturna confirmada			

foi definida como episódios que ocorreram entre meia-noite e 6 horas da manhã.

⁵A diferença é para Tresiba® Flex – Tresiba

⁶A razão é para Tresiba® Flex / Tresiba.

Tabela 5 Desfechos da meta-análise de hipoglicemia

Razão estimada de tratamento (insulina degludeca/ insulina glargina)	Hipoglicemia confirmada ^a	
	Total	Noturna
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 + tipo 2 (agrupados)	0,91*	0,74*
Período de manutenção ^b	0,84*	0,68*
Idosos ≥ 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 significativa;

^aHipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados de glicemia < 3.1mmol/L (56 mg/dL) ou paciente necessitando de assistência de terceiros. Hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios que ocorreram entre meia-noite e 6h da manhã.

^bepisódios a partir da 16^o 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 o alvo de HbA_{1c} <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 estatisticamente maior da HbA_{1c} (-0,73% para liraglutida vs -0,40% para o comparador, médias estimadas) e peso corporal (-3,03 vs 0,72 kg, médias estimadas). A taxa de episódios hipoglicêmicos (paciente/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; razão: 0,13; IC 95%: 0,08-0,21).

Além disso, dois estudos controlados, duplo-cegos, randomizados, cruzados, *treat-to-target* de 64 semanas foram realizados em pacientes com pelo menos um fator de risco para hipoglicemia e com diabetes *mellitus* tipo 1 (501 pacientes) ou diabetes *mellitus* tipo 2 (721 pacientes).

Os pacientes foram randomizados para Tresiba® ou insulina glargina (100 U/mL) seguido de troca entre os tratamentos. Os estudos avaliaram a taxa de hipoglicemia após o tratamento com Tresiba em comparação com a insulina glargina (100 U/mL) (ver Tabela 6)^{13,14}

Tabela 6: Resultados dos estudos clínicos duplo-cegos e cross-over no diabetes *mellitus* tipo 1 e no diabetes *mellitus* tipo 2

	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1		Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	
	Tresiba® ¹	Insulina glargina (100 U/mL) ¹	Tresiba® ²	Insulina glargina (100 U/mL) ²
N	501		721	
HbA _{1c} (%)				
Início do Tratamento	7.6		7.6	
Final do Tratamento	6.9	6.9	7.1	7.0
Glicemia de Jejum (mmol/L)(mg/dL)				
Início do Tratamento	9.4 (169.3)		7.6 (136.9)	
Final do Tratamento	7.5 (135.1)	8.4 (151.3)	6.0 (108.1)	6.1 (109.9)
Taxa de Hipoglicemia Grave ³				
Período de	0.69	0.92	0.05	0.09

manutenção ⁴	Razão: 0,65 [0,48; 0,89]		Razão: 0,54 [0,21; 1,42]	
Taxa de Hipoglicemia sintomática grave ou confirmada por GP ^{3,5}				
Período de manutenção ⁴	22.01	24.63	1.86	2.65
	Razão: 0,89 [0,85; 0,94]		Razão: 0,70 [0,61; 0,80]	
Taxa de Hipoglicemia noturna sintomática grave ou confirmada por GP ^{3,5}				
Período de manutenção ⁴	2.77	4.29	0.55	0.94
	Razão: 0,64 [0,56; 0,73]		Razão: 0,58 [0,46; 0,74]	

¹Uma vez por dia + insulina asparte para cobrir as necessidades de insulina prandial

²Uma vez ao dia ± ADOs (qualquer combinação de metformina, inibidor da DPP-4, inibidor da alfa-glicosidase, tiazolidinedionas e inibidor do SGLT-2(cotransportador 2 da glicose sódica)

³ Por paciente/ano de exposição

⁴ Episódios a partir da 16^o semana em cada período de tratamento

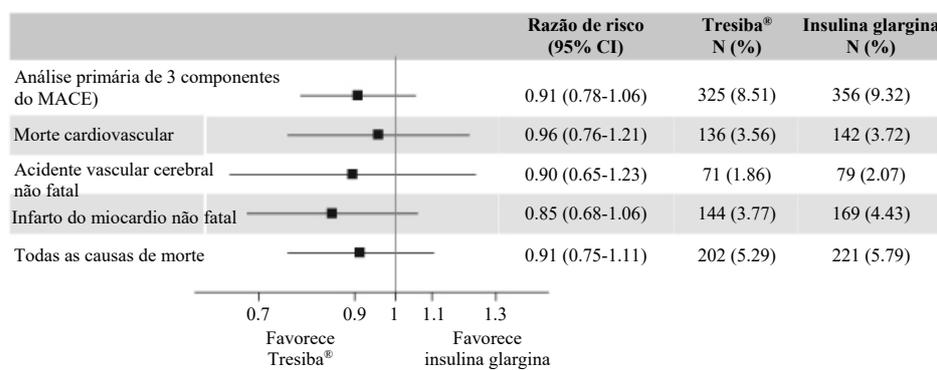
⁵ Hipoglicemia sintomática confirmada foi definida como episódios confirmados de GP (glicose plasmática) inferior a 3,1 mmol/L (56 mg/dL), com sintomas consistentes com hipoglicemia. Hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios que ocorreram entre meia-noite e as 6 horas da manhã.

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 1) 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 1: 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 7).

Tabela 7: 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
	<i>Razão da taxa: 0,60 [0,48; 0,76]</i>	
Grave Noturna ²	0,65	1,40
	<i>Razão da taxa: 0,47 [0,31; 0,73]</i>	
Proporções de pacientes com hipoglicemia (porcentagem de pacientes)		
Grave	4,9	6,6
	<i>Probabilidade: 0,73 [0,60; 0,89]</i>	
¹ Em 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 de 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 com 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 HbA_{1c} na semana 52 e maior redução na GPJ do início do estudo 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/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 esparsos 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.

Referências:

1. Garber A., et al. 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 S., et al. 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 L., et al. 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., et al. 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., et al. 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., et al. 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 C., et al. 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., et al. 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., et al. 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
13. Lane W et al Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2017;318(1):33-44.

14. Wysham C et al - Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA. 2017;318(1):45-56. doi:10.1001/jama.2017.7117

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

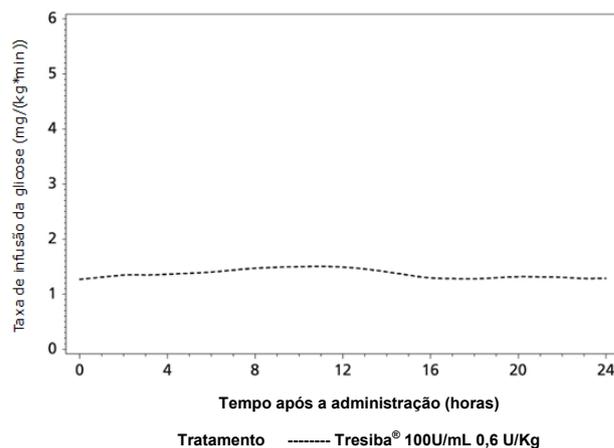
A insulina degludeca liga-se especificamente ao receptor de insulina humana resultando nos mesmos efeitos farmacológicos da insulina humana.

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 ultralarga 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 2). Durante um período de 24 horas com uma dose diária de tratamento, o efeito hipoglicemiante de Tresiba®, em contraste com a insulina glargina, 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 2 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.

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 0-24 horas ($AUC_{GIR,t, Estado\ de\ Equilíbrio}$) e 2-24 horas ($AUC_{GIR2-24h, Estado\ de\ Equilíbrio}$), em comparação com a insulina glargina (vide Tabela 8).

Tabela 8 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 dos dois produtos.

Não há diferença clinicamente relevante na farmacodinâmica de Tresiba® entre indivíduos adultos jovens e idosos.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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.

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

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 ($AUC_{Tresiba®,0-12h,estado\ de\ equilíbrio} / AUC_{Tresiba®,Total,estado\ de\ equilíbrio} = 0,5$).

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 indivíduos saudáveis e pacientes 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 observadas 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 é comparável a da 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 itens “Reações Adversas”, “Superdose” e “Interações medicamentosas”).

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.

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.

Hiperглиcemia

A administração de insulina de ação ultrarrápida é recomendada em situações de hiperглиcemia grave.

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

Normalmente, os primeiros sintomas de hiperглиcemia 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 hiperглиcêmicos não tratados podem levar eventualmente à cetoacidose diabética, que é potencialmente letal.

Transferência a partir de outras insulinas

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

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Os pacientes devem ser orientados a realizar a rotação contínua do local da injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia e amiloidose cutânea. Existe um risco potencial de absorção retardada de insulina e pior controle glicêmico após injeções de insulina nos locais com essas reações. Foi relatado que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada resulta em hipoglicemia. O monitoramento da glicemia é recomendado após a alteração no local de injeção de uma área afetada para uma não afetada, e o ajuste de dose de medicamentos antidiabéticos pode ser considerado.

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 agravamento ou piora 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 a melhora no controle glicêmico em longo prazo diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

Prevenção de erro de medicação

Os pacientes devem ser instruídos a sempre verificar o rótulo antes de cada injeção para evitar trocas acidentais com 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 problema de visão devem ser instruídos a sempre solicitar ajuda de outra pessoa com boa visão e treinada no uso da caneta de insulina.

Para evitar erros de dosagem e potencial sobredosagem, os pacientes e profissionais de saúde nunca devem utilizar uma seringa para tirar o medicamento do cartucho na caneta preenchida.

No caso de agulhas entupidas, os pacientes devem seguir as instruções descritas nas instruções de uso que acompanham esta bula.

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 hiperглиcemia ou hipoglicemia.

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, isto é, é essencialmente “isento de sódio”.

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* 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 trimestre. 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

Este medicamento não tem, ou tem influência negligenciável na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, 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 veículos ou operar máquinas).

Os pacientes devem ser aconselhados 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, agonista do receptor do GLP-1, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides 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 carregados 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, abaixo de 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).

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.

Transporte:

O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

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.

Tresiba® 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® não deve ser retirado do cartucho da caneta preenchida por uma seringa, vide item 5 “Advertências e precauções”.

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 e amiloidose cutânea (vide itens “5. Advertências e Precauções” e “9. Reações Adversas”).

Os pacientes devem ser instruídos a sempre usarem uma nova agulha. A reutilização de agulhas de insulina aumenta o risco de agulhas entupidas, o que pode causar sub ou superdosagem.

No caso de agulhas entupidas, os pacientes devem seguir as instruções de uso que acompanham esta bula. (vide item “Instruções de uso”)

Precauções para Manuseio e Descarte

Tresiba® FlexTouch® pode ser administrado com agulhas de até 8 mm de comprimento. Seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®.

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.

Uma nova agulha deve sempre ser utilizada antes de cada aplicação. Agulhas não devem ser reutilizadas. O paciente deve descartar a agulha após cada injeção.

No caso de agulhas entupidas, os pacientes devem seguir as instruções de uso que acompanham esta bula.

Para instruções detalhadas de utilização, consulte as instruções de uso que acompanham esta bula. (vide item “Instruções de uso”)

Descarte:

O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seu sistema de aplicação e as embalagens coletoras contendo as agulhas, devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

Não tente repor o conteúdo do sistema de aplicação ou reutilizá-lo. Uma vez vazio, ele deve ser descartado.

Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

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

Tresiba® não deve ser adicionado a fluidos de infusão.

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 1 unidade internacional (UI) de insulina humana, 1 unidade de insulina glargina (100U/mL) 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, agonista de receptor de GLP-1 e insulina bolus, vide item “Características farmacológicas”.

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.

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
= ou >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

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.

Para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 em tratamento com insulina basal uma vez ao dia, basal-bolus, pré-mistura, ou self-mix, 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.

Uma redução de dose de 20% com base na dose anterior de insulina basal, seguida de ajustes de dosagem individuais, deve ser considerada na:

- transferência para Tresiba® a partir de insulina basal duas vezes por dia;
- transferência para Tresiba® a partir de insulina glargina (300 unidades/mL)

Para os pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1, uma redução de 20% da dose baseado na dose da insulina basal prévia, ou componente basal de um regime de infusão contínua de insulina subcutânea, deve ser considerada com subsequentes ajustes de dose individual, de acordo com a resposta glicêmica.

Uso de Tresiba® em combinação com agonistas do receptor de GLP-1 em pacientes com diabetes 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 à Tresiba®, é recomendado reduzir em 20% a dose de Tresiba® para minimizar o risco de hipoglicemia. Subsequentemente, a dose deve ser ajustada individualmente.

Flexibilidade do horário de aplicação

Em ocasiões em que a administração na mesma hora do dia não é possível, Tresiba® permite flexibilidade no horário da administração da insulina. (Vide item 3 “Características farmacológicas”) 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.

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.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade): Tresiba® pode ser usado em pacientes idosos. 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. O monitoramento da glicemia deve ser intensificado e a dose de insulina ajustada individualmente (vide item “Propriedades farmacocinéticas”).

Pacientes pediátricos: Não existe nenhuma experiência clínica com o uso de Tresiba® em crianças abaixo de 1 ano. Tresiba® pode ser usado em adolescentes ou crianças acima de 1 ano (vide item “Propriedades farmacocinéticas”). 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 ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Órgãos e Sistemas	Frequência	Reação adversa
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
	Desconhecido	Amiloidose cutânea*
Distúrbios do sistema imunológico	Rara	Hipersensibilidade
	Rara	Urticária

*Reação adversa proveniente de dados de pós-comercialização.

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 Tresiba®, 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.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia, lipoatrofia) e amiloidose cutânea pode ocorrer no local da aplicação e retardar a absorção local de insulina. A rotação do local da aplicação dentro de uma determinada área pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações (vide seção “5. Advertências e Precauções”).

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.

d. População pediátrica

Tresiba® foi administrado 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 em relação 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 que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Uma superdose específica não pode ser definida para a insulina. No entanto, se o paciente administrar mais insulina que o necessário, 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) administrado 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 oral 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
Bagsværd, Dinamarca

ou

Novo Nordisk Production SAS
Chartres, França
(vide cartucho)

Registrado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683
Araucária – PR
CNPJ: 82.277.955/0001-55

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Francisco Muñoz Madrid, 625
São José dos Pinhais/PR

SAC: 0800 0144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/11/2020.



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

© 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.

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

Comece verificando seu sistema de aplicação para certificar-se de que ele contém Tresiba® 100U/mL, então veja as ilustrações abaixo para conhecer as diferentes partes de seu sistema de aplicação e agulha.

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 administrado com agulhas descartáveis de até 8 mm de comprimento. Seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®. As agulhas não estão incluídas na embalagem.

Informação importante

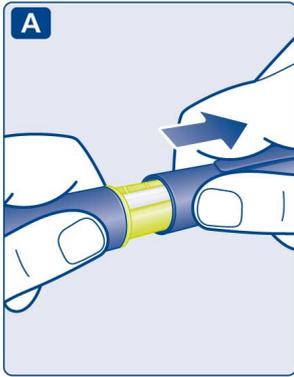
Preste atenção nestas informações para o uso correto da caneta.

Tresiba® FlexTouch® e agulha (exemplo)

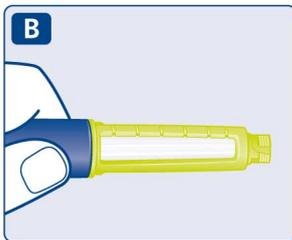


1. Preparação do sistema de aplicação

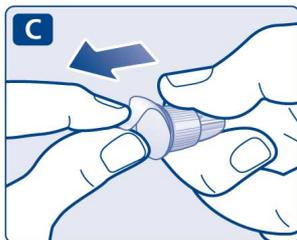
- **Verifique o nome e a cor da etiqueta do sistema de aplicação**, para certificar-se de que ele contém Tresiba® 100U/mL. Isto é especialmente importante se você usar mais de um tipo de insulina. Se você usar o tipo de insulina errada, seu nível de açúcar no sangue poderá ficar muito alto ou muito baixo.
- **Retire a tampa do sistema de aplicação.**



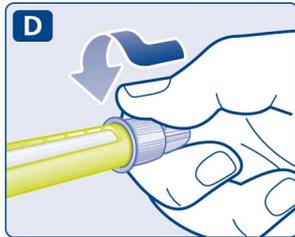
- **Verifique se a insulina no sistema de aplicação está límpida e incolor.** Olhe através do visor de insulina. Se a insulina parecer turva, não use o sistema de aplicação.



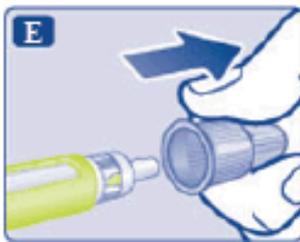
- **Pegue uma nova agulha e retire o selo protetor.**



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

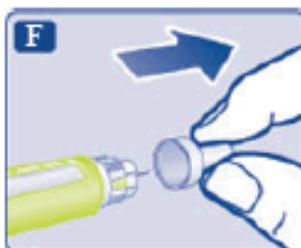


- **Retire a tampa externa da agulha e guarde-a.** Você vai precisar dela após a injeção, para remover com segurança a agulha do sistema de aplicação.



- **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 reduz 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.**

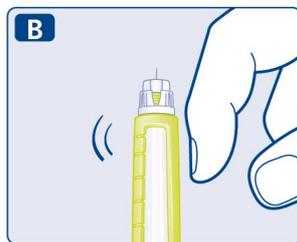
Isso ajuda você a garantir que obtenha sua dose completa de insulina.

- 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.

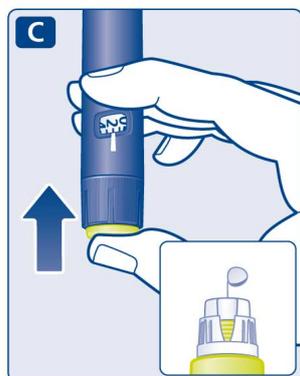
Bata levemente com o dedo no topo do sistema de aplicação algumas vezes para fazer com que qualquer bolha de ar suba para o topo.



- **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. Isso garante o fluxo de insulina.
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.



O seletor de dose altera o número de unidades. Apenas o contador de doses e o indicador de dose mostrarão quantas unidades você selecionou por dose.

Você pode selecionar até 80 unidades por dose. Quando a caneta contém menos de 80 unidades, o contador de doses para no número de unidades restantes.

O seletor de dose faz um clique diferente quando avançado, retrocedido ou ultrapassado o número de unidades restantes. Não conte os cliques do sistema de aplicação.

- ▲ **Sempre use o contador de dose e o indicador de dose para ver quantas unidades você selecionou, antes de injetar a insulina.**

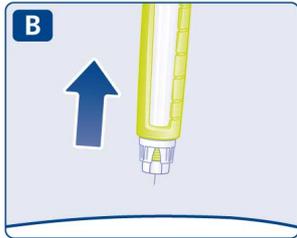
Não conte os cliques do sistema de aplicação. Se você selecionar e injetar a dose errada, seu nível de açúcar no sangue pode ficar muito baixo ou muito elevado. Não use a escala de insulina, pois esta apenas mostra aproximadamente quanto de insulina restano sistema de aplicação.

4. Injetando a dose

- **Insira 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 que recebeu a dose completa.



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



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

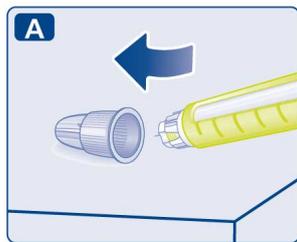
Sempre observe o contador de dose para saber quantas unidades você injetará.

O contador de dose mostrará o número exato de unidades. Não conte pelos cliques do sistema de aplicação. Nunca toque o contador de dose enquanto injeta. Isso pode interromper a injeção. Segure o botão de aplicação, 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 alto nível de açúcar no sangue.



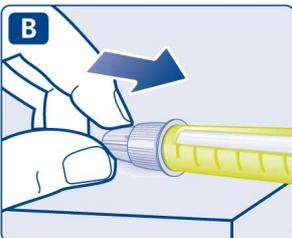
5 Após sua injeção

- **Leve a ponta da agulha para dentro da tampa externa da agulha** sobre uma superfície plana sem tocar na agulha ou na tampa exterior da agulha.

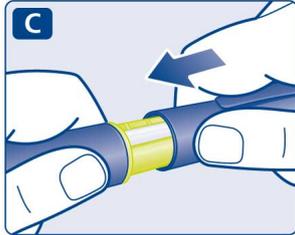


- Quando a agulha estiver coberta, **empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha completamente.**

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



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



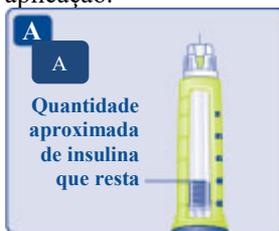
Sempre descarte a agulha após cada injeção em um recipiente apropriado para objetos cortantes. Isso reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento de insulina, agulhas bloqueadas e dosagem imprecisa. Se a agulha estiver bloqueada, você não conseguirá injetar a insulina.

Quando o sistema de aplicação estiver vazio, descarte-o **sem** agulha conforme indicado pelo seu médico ou profissional da saúde. Não coloque a agulha usada no lixo doméstico.

- ▲ **Nunca tente colocar a tampa interna da agulha de volta na agulha.** Você pode se ferir com a agulha.
- ▲ **Sempre remova a agulha após cada injeção** e guarde o sistema de aplicação sem a agulha rosqueada. Isso reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento de insulina, agulhas entupidas e dosagem imprecisa.

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 exata 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, que pode levar a um nível muito alto ou muito baixo de açúcar no sangue.

▲ 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 delas.
- Os cuidadores devem **ser muito cautelosos ao manusear agulhas usadas** - para reduzir o risco de lesões com as agulha e infecção cruzada.

Cuidado com seu sistema de aplicação

Cuide do seu sistema de aplicação. O mau uso pode gerar uma dose imprecisa, 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 exponha o sistema de aplicação à sujeira, pó ou líquido.**
- **Não lave, molhe ou lubrifique o sistema de aplicação.** Se necessário, limpe-o com detergente neutro com um pano umedecido.
- **Não deixe seu sistema de aplicação cair ou bater contra superfícies duras.** Se você deixá-lo cair ou suspeitar de um problema, rosqueie uma nova agulha e verifique o fluxo de insulina antes de injetar.
- **Não tente recarregar o sistema de aplicação.** Uma vez vazio, ele deve ser descartado.
- **Não tente reparar o sistema de aplicação** ou desmontá-lo.
- **Para armazenar** o sistema de aplicação, vide item “7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO

MEDICAMENTO”.