



Tresiba™ FlexTouch™

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

SISTEMA DE APLICAÇÃO 3 ML

SOLUÇÃO INJETÁVEL

100 UI / ML

Tresiba™ FlexTouch™

insulina degludeca

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tresiba™ FlexTouch™ 100 U/mL

insulina degludeca

APRESENTAÇÕES

Tresiba™ FlexTouch™ 100 U/mL - embalagem com 1 sistema de aplicação preenchido com 3 mL de solução injetável de insulina degludeca.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

1 mL de solução contém:

insulina degludeca 100 U

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

Cada sistema de aplicação preenchido contém 3 mL equivalentes a 300 unidades. O sistema de aplicação preenchido pode fornecer uma dose máxima de 80 unidades em uma única injeção com incrementos de dose de 1 unidade.

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

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 indicada para o tratamento do diabetes mellitus.

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.

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}.

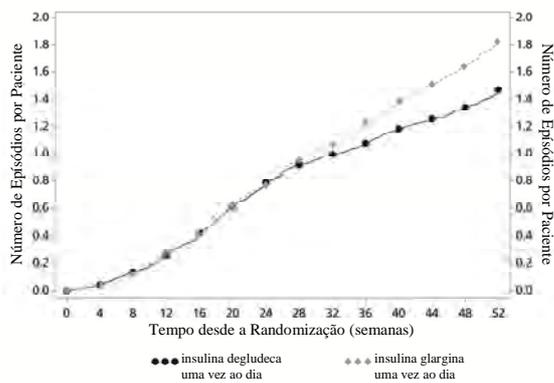
Nos estudos *treat to target* em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, Tresiba™ forneceu o mesmo nível de controle glicêmico enquanto manteve a redução do risco de hipoglicemia nas 24 horas, quando o horário da aplicação é alterado de um dia para outro em comparação com a administração no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

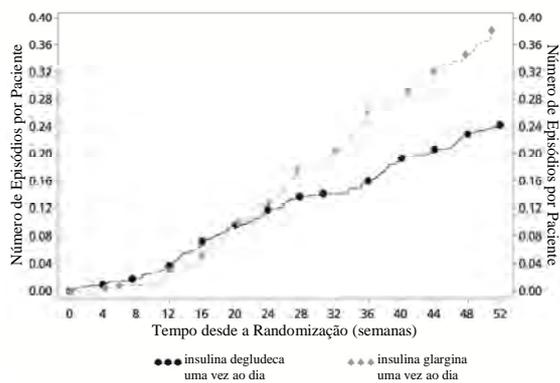
No diabetes mellitus tipo 2 um estudo clínico *treat to target* envolvendo pacientes em início da insulinoterapia mostrou uma taxa de hipoglicemia noturna confirmada 36% menor (definida como episódios entre a meia-noite e as seis horas da manhã, confirmada pela glicemia < 54 mg/dL (3,1 mmol/L) ou pelo paciente necessitar de assistência de outra pessoa) com Tresiba™ uma vez ao dia em comparação com a insulina glargina, 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 ^{1,2}.

A)



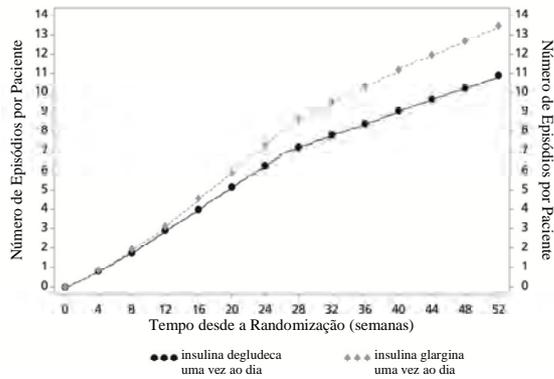
B)



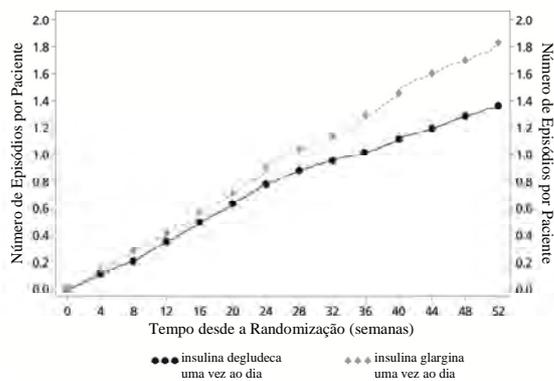
Período noturno: período entre 00:01 e 05:59 da manhã (ambos incluídos).

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 insulinoterapia basal-bolus.

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 *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. 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 uma vez ao dia. ^{1,2,3,4,6,8,9}

Tabela 1 Desfechos da meta-análise de hipoglicemia

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

*estatisticamente significativa **episódios a partir da semana 16

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

Dados de Estudos Clínicos
Tabela 2 Diabetes Mellitus tipo 1^{6,7}

	Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 randomizados para 52 semanas de tratamento		Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 randomizados para 26 semanas de tratamento	
	Tresiba™ uma vez ao dia + insulina asparte	insulina glargina 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 3 Diabetes Mellitus tipo 2^{2,3}

	Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 randomizados para 52 semanas de tratamento		Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 randomizados para 26 semanas de tratamento, 200 U/mL	
	Tresiba™ uma vez ao dia + ADO(s) (+ met ± DPP-IV)	insulina glargina uma vez ao dia + ADO(s) (+ met ± DPP-IV)	Tresiba™ uma vez ao dia + met ± DPP-IV	insulina glargina 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 4 Diabetes Mellitus tipo 2^{1,5}

	Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 randomizados para 52 semanas de tratamento		Pacientes com diabetes mellitus 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 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 5 Diabetes Mellitus tipo 2 uma vez ao dia ou esquema flexível⁴

Pacientes adultos com diabetes mellitus 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 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. Estudo NN1250-3582 (A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin ± treatment with metformin, ± pioglitazone in subjects with type 2 diabetes currently treated with insulin qualifying for intensified treatment)
2. Estudo NN1250-3579 (A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combination with oral anti-diabetic drugs (OAD), in subjects with type 2 diabetes mellitus currently treated with OAD(s) and qualifying for more intensified treatment)
3. Estudo NN1250-3672 (BEGIN(tm): Low volumea trial comparing efficacy and safety of NN1250 and insulin glargine in subjects with type 2 diabetes)
4. Estudo NN1250-3668 (A 26 week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, three-arm, treat to target trial comparing efficacy and safety of three different dosing regimens of either Soluble Insulin Basal Analogue (SIBA) or insulin glargine with or without combination with OAD treatment, in subjects with type 2 diabetes mellitus)
5. Estudo NN1250-3580 (A trial comparing efficacy and safety of NN1250 with sitagliptin in insulin naïve subjects with type 2 diabetes)
6. Estudo NN1250-3583 (A 52 week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, parallel, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin in subjects with type 1 diabetes)
7. NN1250-3585 (BEGIN(tm): BB T1A trial investigating the efficacy and safety of NN1250 compared to insulin detemir in subjects with type 1 diabetes mellitus in a basal/bolus treatment regimen)
8. Estudo NN1250-3770 (A 26-week trial investigating the dosing flexibility, efficacy and safety of NN1250 in subjects with type 1 diabetes - with a 26 week extension)
9. Estudo NN1250-3586 (BEGIN(tm): ONCE ASIAA Pan Asian trial comparing efficacy and safety of insulin NN1250 and insulin glargine as add on to OAD(s) in subjects with type 2 diabetes)

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 ultra-longa 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 3). 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 ($AUC_{GIR,0-12h,Estado\ de\ Equilíbrio} / AUC_{GIR,total,Estado\ de\ Equilíbrio} = 0,5$).

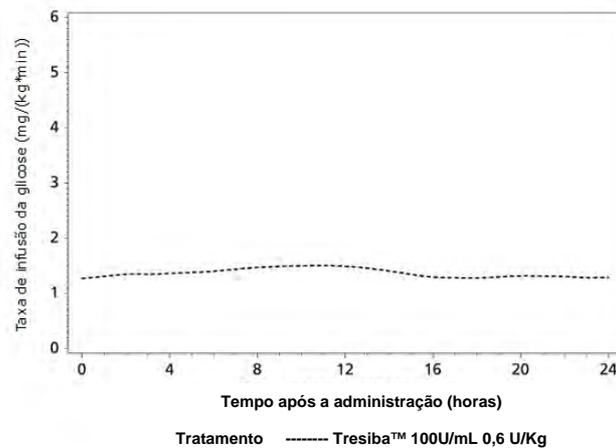


Figura 3 Perfil médio de infusão de glicose com insulina degludeca (em estado de equilíbrio) em portadores de diabetes mellitus tipo 2

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 6).

Tabela 6 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 (N=27) (CV%)	Valor p
Variabilidade diária do efeito hipoglicemiante durante um intervalo de dose ($AUC_{GIR,t, Estado de Equilíbrio}$)	20	82	p<0,0001
Variabilidade diária do efeito hipoglicemiante de 2 a 24 horas ($AUC_{GIR2-24h, Estado de Equilíbrio}$)	22	92	p<0,0001

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.

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

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A ação ultra-longa 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. Devido a estas propriedades, a insulina degludeca tem uma meia-vida longa, resultando em um perfil farmacocinético linear e estável no estado de equilíbrio. 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 (com base na $AUC_{Tresiba^{TM}, Estado de Equilíbrio}$ e $C_{max, Tresiba^{TM}, Estado de Equilíbrio}$).

Gênero

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

Idosos, insuficiência renal ou hepática

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

Crianças e adolescentes

As propriedades farmacocinéticas da insulina degludeca foram investigadas em crianças (6-12 anos) e adolescentes (12-17 anos) e comparadas com as dos adultos com diabetes mellitus tipo 1. As propriedades de ação ultra-longa de Tresiba™ observadas em adultos são preservadas nas crianças e adolescentes. A exposição total após uma única dose fixa é 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".

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipoglicemia

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

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

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, seu efeito prolongado 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

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.

Uso concomitante de tiazolidinedionas e insulinas

Casos de insuficiência cardíaca congestiva foram relatados quando tiazolidinediona foi usada em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. 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 congestiva, 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

Para evitar trocas acidentais entre Tresiba™ e outras insulinas, os pacientes devem ser instruídos a sempre verificar o rótulo para o tipo correto de insulina antes de cada injeção para evitar erros relacionados ao uso de 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.

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, agonista do receptor do GLP-1, inibidor 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 carregados como reserva: armazenar em temperatura ambiente, abaixo de 30 °C, por até 8 semanas. Não refrigerar.

Após aberto, Tresiba™ deve ser mantido em temperatura ambiente, inferior a 30 °C, longe do calor direto e tampado para proteger da luz, por no máximo 8 semanas (56 dias). Tresiba™ deve ser descartado 56 dias após ter sido inicialmente retirado da refrigeração, mesmo que ainda tenha produto no carpule.

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 carpule 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 ultra-longa 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 e a uma unidade de todos os outros análogos de insulina.

Tresiba™ tem uma taxa de absorção lenta e consistente que fornece um efeito hipoglicemiante linear e estável, resultando em uma baixa variabilidade do efeito hipoglicemiante. Quando necessário, o paciente pode mudar o horário da aplicação única diária.

Diabetes tipo 2:

Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, Tresiba™ pode ser administrado isoladamente, em combinação com antidiabéticos orais, assim como em associação com insulina tipo 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™ são 10 U, seguido 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.

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 a insulina degludeca pode ser feita unidade por unidade baseado na dose da insulina basal prévia seguido por subsequentes ajustes de dose individual.

Para pacientes com diabetes tipo 1 transferidos da insulina basal duas vezes ao dia, ou com HbA_{1c} < 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.

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.

Populações especiais

Idosos: 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 Propriedades farmacocinéticas).

Pacientes com disfunção renal e hepática: Tresiba™ pode ser usada 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 Propriedades farmacocinéticas).

Pacientes pediátricos: a segurança e eficácia de Tresiba™ ainda não foram estabelecidas em crianças e adolescentes.

Dados atualmente disponíveis estão descritos em Propriedades farmacocinéticas, mas não é possível fazer recomendações posológicas.

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 abaixo são baseadas em dados de estudos clínicos e classificadas de acordo com o MedDRA. 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 $< 1/1.000$); 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

vide item c

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 são raras, podendo causar risco à vida. Foram relatados com a insulina degludeca, com frequência rara, hipersensibilidade (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 injeção

Reações no local da aplicação podem ocorrer em pacientes tratados com Tresiba™, (incluindo hematoma no local da injeção, dor, hemorragia, eritema, nódulo, inchaço, descoloração, prurido, calor e aumento do tecido no local da injeção). 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 Propriedades farmacocinéticas), porém sua segurança e eficácia ainda não foram investigadas em crianças e adolescentes.

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. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Uma superdose específica não pode ser definida. No entanto, se as doses são altas demais em relação às necessidades do paciente, pode ocorrer hipoglicemia em intensidades diferentes (vide 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

www.novonordisk.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/02/2014.



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

© 2014

Novo Nordisk A/S



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

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

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 com seletor de dose preenchido com insulina. Ele contém 300 unidades de insulina e proporciona doses de 1 a 80 unidades, em incrementos de 1 unidade. O sistema de aplicação foi desenvolvido para ser usado com agulhas descartáveis da Novo Nordisk de até 8 mm de comprimento.

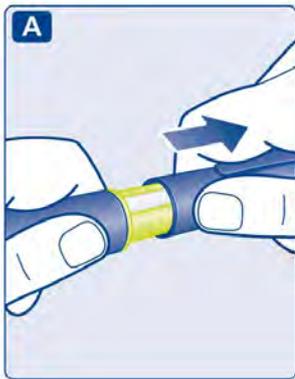
Tresiba™ FlexTouch™ e agulha (exemplo)



1 Preparação do sistema de aplicação

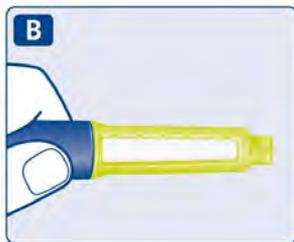
• **Verifique o nome e a cor da etiqueta do sistema de aplicação**, para certificar-se de que ele contém a insulina de que necessita. Isto é especialmente importante se você usar mais de um tipo de insulina.

• **Retire a tampa do sistema de aplicação.**

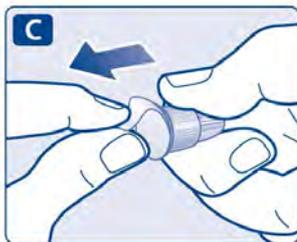


• **Verifique se a insulina no sistema de aplicação está límpida e incolor.**

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.

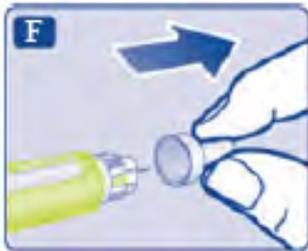


- **Retire a tampa externa da agulha e guarde-a.** Você vai precisar dela após a injeção, para remover com segurança a agulha do sistema de aplicação.



- **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 agulhas entupidas, contaminação, infecção 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.**



- 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.



- ▲ **Certifique-se sempre de que uma gota apareça** na ponta da agulha antes de injetar.
Se nenhuma gota aparecer, a insulina **não** será aplicada, mesmo que o contador de dose possa mover-se.
- ⓘ Uma pequena bolha de ar pode permanecer na ponta da agulha, mas esta não será injetada.
Se nenhuma gota aparecer, repita as etapas **A** a **C** até seis vezes. Se ainda não aparecer uma gota, mude a agulha e repita as etapas **A** a **C** mais uma vez.

Não use o sistema de aplicação se uma gota de insulina ainda não aparecer.

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 contador da 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.



- ▲ **Sempre use o contador de dose e o indicador da dose para ver quantas unidades você selecionou.**

Não conte pelos cliques do sistema de aplicação nem pela escala de insulina. Ela 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 cubri-lo com os dedos. Isso pode interromper a injeção.

- **Pressione e segure o botão injetor até que o contador mostre a dose 0 (zero).**

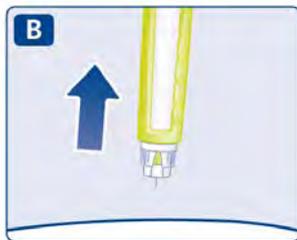
O 0 (zero) deve estar alinhado com o indicador de dose.

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.



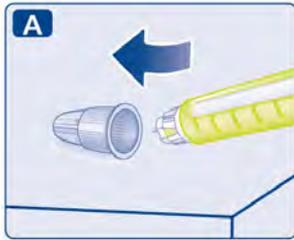
- ▲ **Sempre observe o contador de dose para saber quantas unidades você injetará.**
Não conte pelos cliques do sistema de aplicação. O contador de dose irá mostrar o número exato de unidades.

Nunca toque o contador de dose enquanto injeta.
Isso pode interromper a injeção.

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

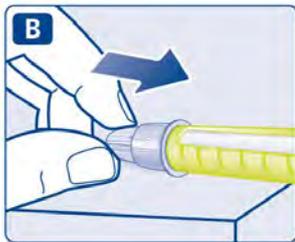
5 Após sua injeção

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

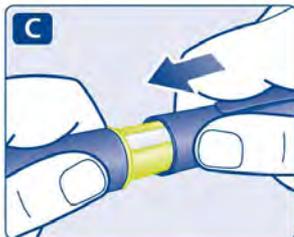


- Quando a agulha estiver coberta, **empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha completamente.**

- **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.

- ① **Sempre descarte a agulha após cada injeção** para assegurar aplicações adequadas e evitar agulhas entupidas. Se a agulha estiver entupida, a insulina **não** será aplicada.

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

- ① **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.

Em caso de dúvida, aplique a dose completa com um novo sistema de aplicação.

Importante

- **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.
- Os cuidadores devem **ser muito cautelosos ao manusear agulhas usadas** - para evitar 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

- **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 “5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?”.



Tresiba™ Penfill®

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

CARPULE 3 ML x 5

SOLUÇÃO INJETÁVEL

100 UI/ML

Tresiba™ Penfill®

insulina degludeca

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tresiba™ Penfill® 100 U/mL

insulina degludeca

APRESENTAÇÕES

Tresiba™ Penfill® 100 U/mL - embalagem com 5 carpules com 3 mL de solução injetável de insulina degludeca.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

1 mL de solução contém:

insulina degludeca 100 U

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

1 carpule contém 3 mL equivalente a 300 U.

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

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 indicada para o tratamento do diabetes mellitus.

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 insulino terapia.

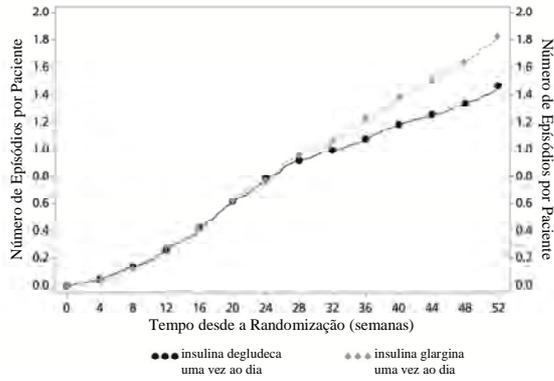
Tresiba™ melhora efetivamente o controle glicêmico conforme avaliado pela HbA_{1c}. Foi confirmada não-inferioridade na alteração da HbA_{1c} do início até o final do estudo tratando o paciente para o alvo estabelecido de glicemia em todos os estudos contra todos os comparadores, exceto contra sitagliptina, 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}.

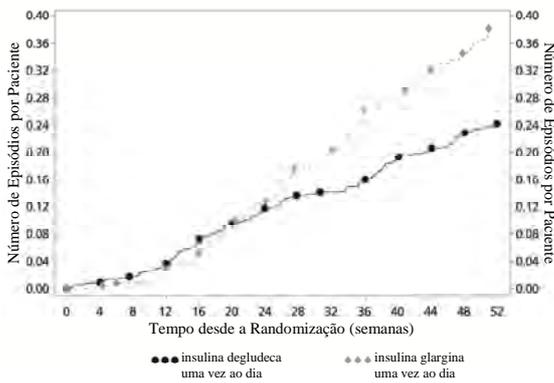
Tresiba™ reduz a glicemia de jejum mais do que a insulina glargina em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, mais do que a insulina detemir em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e mais do que a sitagliptina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

No diabetes mellitus tipo 2 um estudo clínico *treat to target* envolvendo pacientes em início da insulino terapia 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 < 54 mg/dL (3,1 mmol/L) ou pelo paciente necessitar de assistência de outra pessoa) com Tresiba™ uma vez ao dia em comparação com a insulina glargina, 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 ^{1, 2}.

A)



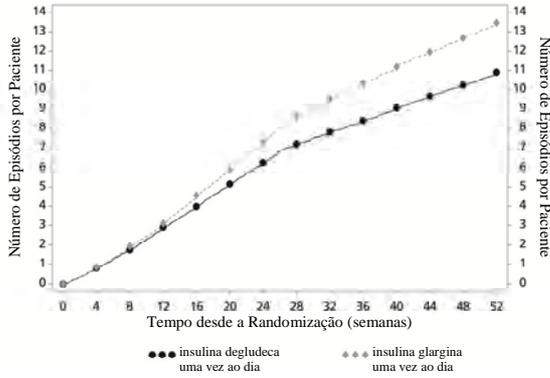
B)



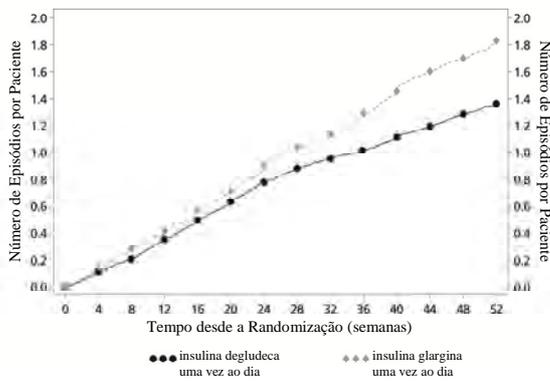
Período noturno: período entre 00:01 e 05:59 da manhã (ambos incluídos).

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 insulinoterapia basal-bolus.

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 *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. 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 uma vez ao dia. ^{1,2,3,4,6,8,9}

Tabela 1 Desfechos da meta-análise de hipoglicemia

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

*estatisticamente significativa **episódios a partir da semana 16

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

Dados de Estudos Clínicos
Tabela 2 Diabetes Mellitus tipo 1^{6,7}

	Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 randomizados para 52 semanas de tratamento		Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 randomizados para 26 semanas de tratamento	
	Tresiba™ uma vez ao dia + insulina asparte	insulina glargina 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 3 Diabetes Mellitus tipo 2^{2,3}

	Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 randomizados para 52 semanas de tratamento		Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 randomizados para 26 semanas de tratamento, 200 U/mL	
	Tresiba™ uma vez ao dia + ADO(s) (+ met ± DPP-IV)	insulina glargina uma vez ao dia + ADO(s) (+ met ± DPP-IV)	Tresiba™ uma vez ao dia + met ± DPP-IV	insulina glargina 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 4 Diabetes Mellitus tipo 2^{1,5}

	Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 randomizados para 52 semanas de tratamento		Pacientes com diabetes mellitus 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 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 5 Diabetes Mellitus tipo 2 uma vez ao dia ou esquema flexível⁴

Pacientes adultos com diabetes mellitus 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 uma vez ao dia
N	228	229	230
HbA_{1c}(%)			
Final do estudo	7,3	7,2	7,1
Variação 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)
Variação 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. Estudo NN1250-3582 (A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin ± treatment with metformin, ± pioglitazone in subjects with type 2 diabetes currently treated with insulin qualifying for intensified treatment)
2. Estudo NN1250-3579 (A 52-week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational treat-to-target trial comparing the efficacy and safety of SIBA and insulin glargine, both injected once daily in combination with oral anti-diabetic drugs (OAD), in subjects with type 2 diabetes mellitus currently treated with OAD(s) and qualifying for more intensified treatment)
3. Estudo NN1250-3672 (BEGIN(tm): Low volumea trial comparing efficacy and safety of NN1250 andinsulin glargine in subjects with type 2 diabetes)
4. Estudo NN1250-3668 (A 26 week randomised, controlled, open label,multicentre, multinational, three-arm, treat to targettrial comparing efficacy and safety of three differentdosing regimens of either Soluble Insulin BasalAnalogue (SIBA) or insulin glargine with or withoutcombination with OAD treatment, in subjects with type2 diabetes mellitus)
5. Estudo NN1250-3580 (A trial comparing efficacy and safety of NN1250 with sitagliptin in insulin naïve subjects with type 2 diabetes)
6. Estudo NN1250-3583 (A 52 week randomised, controlled, open label, multicentre, multinational, parallel, treat-to-target trial comparing efficacy and safety of SIBA and insulin glargine both administered once daily in a basal-bolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin in subjects with type 1 diabetes)
7. NN1250-3585 (BEGIN(tm): BB T1A trial investigating the efficacy and safety of NN1250 compared to insulin detemir in subjects with type 1 diabetes mellitus in a basal/bolus treatment regimen)
8. Estudo NN1250-3770 (A 26-week trial investigating the dosing flexibility, efficacy and safety of NN1250 in subjects with type 1 diabetes - with a 26 week extension)
9. Estudo NN1250-3586 (BEGIN(tm): ONCE ASIAA Pan Asian trial comparing efficacy and safety of insulin NN1250 and insulin glargine as add on to OAD(s) in subjects with type 2 diabetes)

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 ultra-longa 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 3). 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 ($AUC_{GIR,0-12h,Estado\ de\ Equilíbrio} / AUC_{GIR,total,Estado\ de\ Equilíbrio} = 0,5$).

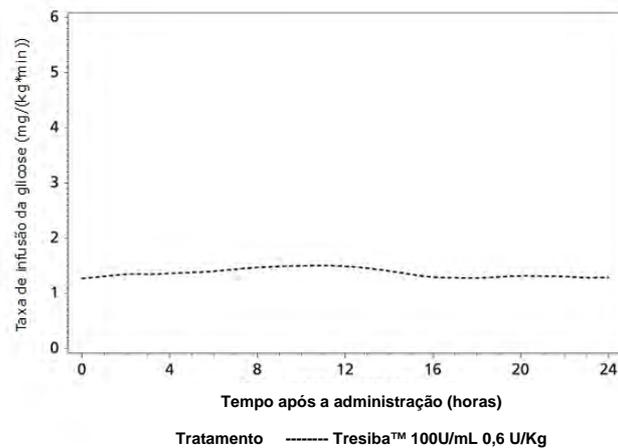


Figura 3 Perfil médio de infusão de glicose com insulina degludeca (em estado de equilíbrio) em portadores de diabetes mellitus tipo 2

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 6).

Tabela 6 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 (N=27) (CV%)	Valor p
Variabilidade diária do efeito hipoglicemiante durante um intervalo de dose ($AUC_{GIR,t, Estado de Equilíbrio}$)	20	82	p<0,0001
Variabilidade diária do efeito hipoglicemiante de 2 a 24 horas ($AUC_{GIR2-24h, Estado de Equilíbrio}$)	22	92	p<0,0001

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.

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

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A ação ultra-longa 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. Devido a estas propriedades, a insulina degludeca tem uma meia-vida longa, resultando em um perfil farmacocinético linear e estável no estado de equilíbrio. 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 (com base na $AUC_{Tresiba^{TM}, Estado de Equilíbrio}$ e $C_{max, Tresiba^{TM}, Estado de Equilíbrio}$).

Gênero

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

Idosos, insuficiência renal ou hepática

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

Crianças e adolescentes

As propriedades farmacocinéticas da insulina degludeca foram investigadas em crianças (6-12 anos) e adolescentes (12-17 anos) e comparadas com as dos adultos com diabetes mellitus tipo 1. As propriedades de ação ultra-longa de Tresiba™ observadas em adultos são preservadas nas crianças e adolescentes. A exposição total após uma única dose fixa é 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".

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipoglicemia

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

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

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, seu efeito prolongado 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

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.

Uso concomitante de tiazolidinedionas e insulinas

Casos de insuficiência cardíaca congestiva foram relatados quando tiazolidinediona foi usada em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. 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 congestiva, 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

Para evitar trocas acidentais entre Tresiba™ e outras insulinas, os pacientes devem ser instruídos a sempre verificar o rótulo para o tipo correto de insulina antes de cada injeção para evitar erros relacionados ao uso de 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.

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, agonista do receptor do GLP-1, inibidor 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, glicocorticóides, 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, por até 8 semanas. Não refrigerar.

Após aberto, Tresiba™ deve ser mantido em temperatura ambiente, inferior a 30 °C, longe do calor direto e tampado para proteger da luz, por no máximo 8 semanas (56 dias). Tresiba™ deve ser descartado 56 dias após ter sido inicialmente retirado da refrigeração, mesmo que ainda tenha produto no carpule.

Tresiba™ Penfill®: mantenha o carpule dentro da embalagem 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™ Penfill® foi desenvolvido para ser usado com sistemas de aplicação de insulina e agulhas da Novo Nordisk.

Tresiba™ Penfill® é para uso individual. O carpule 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 ultra-longa 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 e a uma unidade de todos os outros análogos de insulina.

Tresiba™ tem uma taxa de absorção lenta e consistente que fornece um efeito hipoglicemiante linear e estável, resultando em uma baixa variabilidade do efeito hipoglicemiante. Quando necessário, o paciente pode mudar o horário da aplicação única diária.

Diabetes tipo 2:

Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, Tresiba™ pode ser administrado isoladamente, em combinação com antidiabéticos orais, assim como em associação com insulina tipo 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™ são 10 U, seguido 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.

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 a insulina degludeca pode ser feita unidade por unidade baseado na dose da insulina basal prévia seguido por subsequentes ajustes de dose individual.

Para pacientes com diabetes tipo 1 transferidos da insulina basal duas vezes ao dia, ou com HbA_{1c} < 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.

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.

Populações especiais

Idosos: 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 Propriedades farmacocinéticas).

Pacientes com disfunção renal e hepática: Tresiba™ pode ser usada 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 Propriedades farmacocinéticas).

Pacientes pediátricos: a segurança e eficácia de Tresiba™ ainda não foram estabelecidas em crianças e adolescentes.

Dados atualmente disponíveis estão descritos em Propriedades farmacocinéticas, mas não é possível fazer recomendações posológicas.

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 abaixo são baseadas em dados de estudos clínicos e classificadas de acordo com o MedDRA. 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 $< 1/1.000$); 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

vide item c

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 são raras, podendo causar risco à vida. Foram relatados com a insulina degludeca, com frequência rara, hipersensibilidade (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 injeção

Reações no local da aplicação podem ocorrer em pacientes tratados com Tresiba™, (incluindo hematoma no local da injeção, dor, hemorragia, eritema, nódulo, inchaço, descoloração, prurido, calor e aumento do tecido no local da injeção). 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 Propriedades farmacocinéticas), porém sua segurança e eficácia ainda não foram investigadas em crianças e adolescentes.

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. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Uma superdose específica não pode ser definida. No entanto, se as doses são altas demais em relação às necessidades do paciente, pode ocorrer hipoglicemia em intensidades diferentes (vide 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

www.novonordisk.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/02/2014



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

© 2014

Novo Nordisk A/S

ANEXO B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

Tresiba™ 100 UI/ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Inclusão Inicial de texto de bula - RDC60/12	08/03/2012	0196609/12-0	PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	17/02/2014	N/A	VP/VPS	FlexTouch Penfill