

Nº Ref.:MT1610173/21

GZR/AUS/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 13354/21

Santiago, 27 de mayo de 2021

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Jocelyn Cancino Sagredo, Responsable Técnico y D. Mathieu William Francois Marie Gilbert, Representante Legal de Novo Nordisk Farmacéutica Ltda., ingresada bajo la referencia Nº MT1610173, de fecha de 25 de mayo de 2021, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 25 de mayo de 2021, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL, registro sanitario Nº B-2362/18.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2021052551990347, emitido por Tesorería General de la República con fecha 25 de mayo de 2021; y

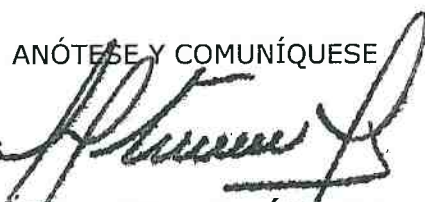
TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 191 de 05 de febrero de 2021, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el folleto de información al profesional para el producto farmacéutico TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL, registro sanitario Nº B-2362/18, concedido a Novo Nordisk Farmacéutica Ltda., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO
DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
JEFATURA
ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

Q.F. ALEXIS ACEITUNO ÁLVAREZ PhD
JEFE SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

Tresiba
FlexTouch

100 unidades/mL
Solución inyectable en dispositivo prellenado

Composición cualitativa y cuantitativa

1 mL de solución contiene 100 unidades de insulina degludec* (equivalente a 3,66 mg de insulina degludec).
Un dispositivo prellenado contiene 300 unidades de insulina degludec en 3 mL de solución.
*Producida en *Saccharomyces cerevisiae* por medio de la tecnología de ADN recombinante.

Para ver la lista completa de excipientes, consultar *Lista de excipientes*.

Forma farmacéutica

Solución inyectable
Solución transparente, incolora, neutra.

Indicación terapéutica

Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Posología y método de administración

Posología

Tresiba es una insulina basal para administración subcutánea de una vez al día en cualquier momento del día, de preferencia a la misma hora diariamente.

La potencia de los análogos de la insulina, incluyendo insulina degludec, se expresa en unidades (U). Una (1) unidad (U) de insulina degludec corresponde a 1 unidad internacional (IU) de insulina humana, 1 unidad de insulina glargina (100 unidades/mL) o 1 unidad de insulina detemir.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se puede administrar Tresiba sola, o en combinación con medicamentos antidiabéticos orales, agonistas del receptor GLP-1 e insulina en bolo (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, se debe combinar Tresiba con insulina de acción rápida-/breve para satisfacer las necesidades de insulina a la hora de la comida.

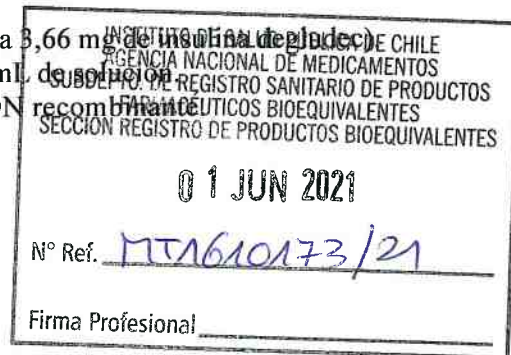
Tresiba debe dosificarse de acuerdo con las necesidades individuales de cada paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante el ajuste de la dosis con base en la glucosa plasmática en ayuno.

Como sucede con todos los productos con insulina, es posible que sea necesario un ajuste de la dosis si el paciente comienza a aumentar la actividad física, cambia su dieta habitual o durante una enfermedad concomitante.

Tresiba 100 unidades/mL y Tresiba 200 unidades/mL

Tresiba está disponible en dos concentraciones. Para ambas se indica la dosis necesaria en unidades. Sin embargo, los incrementos de las dosis difieren entre las dos concentraciones de Tresiba.

Con Tresiba 100 unidades/mL puede administrarse una dosis de 1 a 80 unidades por inyección, en incrementos de 1 unidad.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

Con Tresiba200 unidades /mL puede administrarse una dosis de 2 a 160 unidades por inyección, en incrementos de 2 unidades. La dosis se proporciona en la mitad del volumen de productos con insulina basal de 100 unidades/mL.

El contador de dosis muestra el número de unidades a pesar de la concentración y **no** se debe llevar a cabo alguna conversión cuando se cambie la concentración al paciente.

Flexibilidad en el esquema posológico

En ocasiones, cuando no es posible aplicar la administración a la misma hora del día, Tresibapermite la flexibilidad en el esquema de administración de insulina (ver *Propiedades farmacodinámicas*). Siempre debe asegurarse un mínimo de 8 horas entre las inyecciones. No hay experiencia clínica en la flexibilidad en el esquema posológico de Tresibaen niños y adolescentes.

Se recomienda a los pacientes que olvidan una dosis, tomarla al darse cuenta y luego reanudar su esquema posológico usual una vez al día.

Inicio

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial diaria recomendada es de 10 unidades seguida de ajustes individuales de la dosificación.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Tresibadebe usarse una vez al día con la insulina de acción rápida a la hora de la comida y requiere ajustes individuales posteriores de dosificación.

Cambio a partir de otros medicamentos con insulina

Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y en las semanas siguientes. Puede ser necesario ajustar la dosis y el horario de administración de insulinas de acción rápida o de acción corta administradas de forma simultánea o del tratamiento concomitante con otros antidiabéticos.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que reciben un tratamiento una vez al día con insulina basal, bolo-basal, premezclas o mezclas hechas por el paciente, el cambio de insulina basal a Tresibapuede hacerse unidad a unidad, basándose en la dosis de insulina basal previa y ajustando la dosis posteriormente de forma individual.

Se debe considerar una reducción de la dosis del 20% en base a la dosis de insulina basal previa seguida de ajustes de dosis individuales cuando

- se cambia a Tresibadesde insulina basal dos veces al día
- se cambia a Tresibadesde insulina glargina (300 unidades/mL).

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, se debe considerar una reducción de la dosis del 20% en base a la dosis de insulina basal previa o al componente basal de una pauta de infusión subcutánea continua de insulina, con posteriores ajustes de la dosis de forma individual en función de la respuesta glucémica.

Uso de Tresibaen combinación con agonista del receptor GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Cuando se agrega Tresibaa agonistas del receptor GLP-1, la dosis diaria inicial recomendada es de 10 unidades seguida de los ajustes individuales de dosificación.

Cuando se agrega agonistas del receptor GLP-1 a Tresiba, se recomienda reducir la dosis de Tresiba en un 20% para minimizar el riesgo de hipoglicemia. Posteriormente, la dosis debe ser ajustada individualmente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

Poblaciones especiales

Adultos mayores (≥ 65 años de edad): Los adultos mayores pueden utilizar Tresiba. Se debe intensificar la supervisión de la glucosa y ajustar la dosis de insulina de forma individual (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia renal y hepática: Los pacientes con insuficiencia renal y hepática pueden utilizar Tresiba. Se debe intensificar la supervisión de la glucosa y ajustar la dosis de insulina de forma individual (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

Población pediátrica: No hay experiencia clínica con el uso de este medicamento en niños menores de 1 año. Tresiba puede ser utilizada en adolescentes y niños a partir de 1 año de edad (ver *Propiedades farmacodinámicas*). Cuando se cambia una insulina basal a Tresiba, la reducción de la dosis de la insulina basal y bolo necesita ser considerada de forma individual para minimizar el riesgo de hipoglicemia (ver *Advertencias y precauciones especiales para su uso*).

Método de administración

Tresiba sólo debe aplicarse de forma subcutánea.

Tresiba no debe administrarse vía intravenosa debido a que puede resultar en hipoglicemia severa.

Tresiba no debe administrarse vía intramuscular debido a que puede cambiar la absorción.

Tresiba no debe utilizarse en bombas para perfusión de insulina.

Tresiba no se debe extraer del cartucho del dispositivo prellenado a una jeringa (ver *Advertencias y precauciones especiales para su uso*).

Tresiba se administra vía subcutánea mediante la inyección en el muslo, parte superior del brazo o pared abdominal. Siempre deben alternarse los sitios de inyección dentro de la misma región con el fin de reducir el riesgo de lipodistrofia **y amiloidosis cutánea (ver Advertencias especiales y precauciones de uso y Efectos no deseados)**.

Se debe instruir a los pacientes para utilizar siempre una aguja nueva. La reutilización de las agujas de los dispositivos de insulina incrementa el riesgo de bloqueo de las mismas, lo que puede dar lugar a infradosificación o sobredosisificación. En el caso de bloqueo de las agujas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en las instrucciones de uso que acompañan el prospecto (ver *Precauciones especiales para desecho y otros manejos*).

Tresiba se presenta en un dispositivo prellenado (FlexTouch) diseñado para utilizarse con agujas de inyección NovoFine o NovoTwist.

Tresiba 100 unidades/mL FlexTouch proporciona de 1 a 80 unidades en incrementos de 1 unidad.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales para su uso

Hipoglicemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico extenuante no planeado pueden llevar a la hipoglicemia.

La hipoglicemia puede presentarse si la dosis de insulina es muy alta en relación con las necesidades de insulina.

En niños, se debe tomar cuidado para coordinar las dosis de insulina (especialmente en regímenes bolo-basal) con la ingesta de alimentos y actividades físicas para minimizar el riesgo de hipoglicemia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

Es posible que los pacientes cuyo control de glucosa en sangre haya mejorado significativamente (por ejemplo, por medio del tratamiento intensificado con insulina) experimenten un cambio en sus síntomas usuales de alerta de hipoglicemia y, por lo tanto, deben recibir las recomendaciones pertinentes. Los síntomas habituales de alerta pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración.

Una enfermedad concomitante, en especial las infecciones y la fiebre, incrementa por lo regular la necesidad de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes del riñón, hígado o las enfermedades que afectan la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroidea pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Como sucede con otros productos con insulina basal, el efecto prolongado de Tresiba puede retardar la recuperación de la hipoglicemia.

Hiperglicemia

Se recomienda la administración de insulina de acción rápida en situaciones con hiperglicemia severa.

La dosificación inadecuada y/o la suspensión del tratamiento en pacientes que requieren insulina pueden llevar a la hiperglicemia y potencialmente a la cetoacidosis diabética. Además, una enfermedad concomitante, en especial las infecciones, puede llevar a la hiperglicemia y por lo tanto provocar un incremento en la necesidad de insulina.

Por lo regular, los primeros síntomas de hiperglicemia se desarrollan de manera gradual durante un periodo de horas o días. Los síntomas incluyen sed, aumento en la frecuencia de la micción, náusea, vómito, somnolencia, cutis seco ruborizado, xerostomía y la pérdida de apetito así como aliento con olor cetónico. En la diabetes mellitus tipo 1, los eventos hiperglicémicos sin tratamiento con el tiempo llevan a la cetoacidosis diabética, que es potencialmente mortal.

Cambio a partir de otros productos con insulina

Cambiar un paciente a otro tipo, marca o fabricante de insulina debe llevarse a cabo con la supervisión médica y puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosificación.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se debe indicar a los pacientes que realicen la rotación continua de la zona de la inyección para reducir el riesgo de presentar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un posible riesgo de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha informado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada provocó hipoglucemia.

Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Combinación de tiazolidinedionas y medicamentos con insulina

Se reportaron casos de insuficiencia cardíaca cuando se utilizaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Lo anterior debe tenerse presente si se considera el tratamiento con la combinación de tiazolidinedionas con Tresiba. Si se utiliza dicha combinación, se debe observar a los pacientes para determinar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Deben discontinuarse las tiazolidinedionas si ocurre algún deterioro en los síntomas cardíacos.

Trastorno ocular

La intensificación del tratamiento con insulina y la mejora abrupta del control glucémico puede asociarse con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que el control glucémico mejorado a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

Cómo evitar errores de medicación

Se debe instruir a los pacientes para que revisen siempre los rotulados de la insulina antes de cada inyección con el fin de evitar mezclas accidentales entre dos concentraciones diferentes de Tresiba así como otros productos de insulina. Los pacientes deben verificar de forma visual las unidades indicadas en el contador de dosis del dispositivo. Por lo tanto, el requisito de los pacientes para autoinyectarse es que puedan leer el contador de dosis en el dispositivo.

Los pacientes invidentes o con dificultades visuales deben recibir indicaciones para solicitar siempre ayuda/asistencia de otra persona con buena visión y que tenga el conocimiento para utilizar el dispositivo con insulina.

Para evitar errores de dosificación y posibles sobredosis, los pacientes y los profesionales sanitarios no deben usar nunca una jeringa para extraer el medicamento del cartucho del dispositivo prellenado.

En el caso de bloqueo de las agujas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en las instrucciones de uso que acompañan al prospecto (ver *Precauciones especiales para desecho y otros manejos*).

Anticuerpos anti-insulina

Es posible que la administración de insulina provoque la formación de anticuerpos anti-insulina. En casos poco comunes, la presencia de dichos anticuerpos anti-insulina puede requerir un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiper- o hipoglicemia.

Sodio

Esta especialidad medicinal contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; es decir, es esencialmente “libre de sodio”.

Trazabilidad

Con el objeto de mejorar la trazabilidad de las especialidades medicinales, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se sabe que cierto número de medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir la necesidad de insulina

Medicamentos antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO), betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden incrementar la necesidad de insulina

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona del crecimiento y danazol.

Es posible que los betabloqueadores enmascaren los síntomas de la hipoglicemia.

Octreotida/lanreotida puede incrementar o disminuir la necesidad de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe experiencia clínica con el uso de Tresiba en embarazadas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

Los estudios de reproducción animal no revelaron alguna diferencia entre la insulina degludec y la insulina humana, en relación con la embriotoxicidad y la teratogenicidad.

En general, se recomienda el control intensificado de la glucosa en sangre y la supervisión cuidadosa de embarazadas con diabetes durante todo el embarazo y cuando éste se considere. Por lo regular las necesidades de insulina disminuyen en el primer trimestre e incrementan posteriormente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, las necesidades de insulina comúnmente vuelven en breve a los valores previos al embarazo.

Lactancia

No existe experiencia clínica con el uso de Tresiba durante la lactancia. En las ratas, se detectó la secreción de insulina degludec en la leche, en la cual la concentración fue menor que en el plasma.

Se desconoce si la insulina degludec se excreta en la leche humana. No se anticipan efectos metabólicos en los recién nacidos/lactantes que reciben lactancia.

Fertilidad

Los estudios de reproducción animal con insulina degludec no revelaron algún efecto adverso en la fertilidad.

Efectos en la capacidad para manejar y utilizar maquinaria

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse afectada como resultado de la hipoglicemia. Lo anterior puede representar un riesgo en situaciones en las que estas habilidades tienen especial importancia (por ejemplo, manejar un auto o utilizar maquinaria).

Debe recomendarse a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglicemia mientras manejan. Esto es de particular importancia para quienes redujeron o anularon la conciencia de los signos de alerta de hipoglicemia o tienen episodios frecuentes de hipoglicemia. Debe considerarse la conveniencia de manejar en estas circunstancias.

Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia durante el tratamiento es la hipoglicemia (ver más abajo *Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas enlistadas a continuación se basan en los datos de estudios clínicos y se clasifican de acuerdo con la Clasificación por Órgano y Sistema de MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen según la convención siguiente: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$) y desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

| Clasificación por órganos del sistema | Frecuencia |
|--|---|
| Trastornos del sistema inmunológico | Rara - Hipersensibilidad |
| | Rara - Urticaria |
| Trastornos del metabolismo y nutrición | Muy común – Hipoglicemia |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Poco común – Lipodistrofia |
| | <u>De frecuencia desconocida: Amiloidosis cutánea†</u> |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Común – Reacciones en el sitio de inyección |
| | Poco común – Edema periférico |

† RAM de fuentes posteriores a la comercialización

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

Trastornos del sistema inmunológico

Con las preparaciones de insulina, es posible que ocurran reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina en sí o a los excipientes pueden ser potencialmente mortales.

Con Tresiba hipersensibilidad (manifestada con la inflamación lingual y de labios, diarrea, náusea, cansancio y prurito) y la urticaria se notificaron de manera rara.

Hipoglicemia

La hipoglicemia puede presentarse si la dosis de insulina es muy alta en relación con la necesidad de insulina. La hipoglicemia severa puede llevar a la pérdida de conciencia y/o convulsiones y puede resultar en el daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de la hipoglicemia usualmente ocurren de manera repentina. Pueden incluir sudores fríos, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusuales, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

~~La lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) puede presentarse en el sitio de inyección. Alternar de manera continua el sitio de inyección dentro del área de inyección particular puede ayudar para reducir el riesgo de que se desarrollen dichas reacciones.~~

Se puede producir lipodistrofia (que incluye lipohipertrofia, lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en el lugar de la inyección y retrasar la absorción local de la insulina. La rotación continua del lugar de la inyección dentro de la zona de inyección indicada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones (ver Advertencias especiales y precauciones de uso).

Reacciones del sitio de inyección

Las reacciones del sitio de inyección (incluyendo hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, inflamación, decoloración, prurito, calentamiento y masa en el sitio de inyección) se presentaron en pacientes que recibieron tratamiento con Tresiba. Por lo regular, estas reacciones son leves y transitorias y normalmente desaparecen durante la continuación del tratamiento.

Población pediátrica

Se administró Tresiba en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad para la investigación de sus propiedades farmacocinéticas (ver *Propiedades farmacocinéticas*). Se ha demostrado seguridad y eficacia en estudios a largo plazo en niños entre 1 y menores de 18 años. La frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas en la población pediátrica no indica alguna diferencia a la experiencia en la población de diabetes general (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

Otras poblaciones especiales

Con base en los resultados de los estudios clínicos, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas observadas en adultos mayores y en pacientes con insuficiencia hepática o renal no indican alguna diferencia a la experiencia más prolongada en la población general.

Sobredosis

No es posible definir una sobredosis específica de insulina. Sin embargo, puede desarrollarse la hipoglicemia en etapas secuenciales si a un paciente se le dosifica más insulina de la necesaria:

- Los episodios de hipoglicemia leve pueden tratarse mediante la administración oral de glucosa u otros productos que contengan azúcar. Por lo tanto, se recomienda que el paciente siempre tenga consigo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

productos con glucosa.

- Los episodios de hipoglicemia severa, en los que el paciente no es capaz de tratarse él mismo, pueden manejarse con glucagón (0,5 a 1 mg) administrado vía intramuscular o subcutánea por una persona capacitada, o con glucosa administrada vía intravenosa por un profesional de la salud. La glucosa debe administrarse vía intravenosa si el paciente no responde al glucagón después de 10 a 15 minutos. Al recobrar la conciencia, se recomienda la administración de carbohidratos orales para el paciente con el fin de evitar una recaída.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en diabetes. Insulinas y análogos de acción prolongada para inyección. Código ATC: A10AE06

Mecanismo de acción

Insulina degludec se une de manera específica al receptor de insulina humana y da como resultado los mismos efectos farmacológicos que la insulina humana.

El efecto de reducción de la glucosa en sangre de la insulina se debe a la captación facilitada de glucosa después de la unión de la insulina a los receptores en el músculo y las células grasas y a la inhibición simultánea de la producción de glucosa que proviene del hígado.

Efectos farmacodinámicos

Tresiba es una insulina basal que forma hexámeros múltiples solubles luego de la inyección subcutánea, que resulta en un depósito del cual se absorbe la insulina degludec de manera lenta y continua en la circulación, acto que conlleva al efecto de Tresiba llano y estable de la reducción de glucosa (ver Figura 1). Durante un periodo de 24 horas con un tratamiento de una vez al día, el efecto de reducción de glucosa de Tresiba, en contraste con la insulina glargina, se distribuyó de manera uniforme entre las primeras y las subsiguientes 12 horas ($AUC_{GIR,0-12h,SS}/AUC_{GIR,total,SS} = 0,5$).

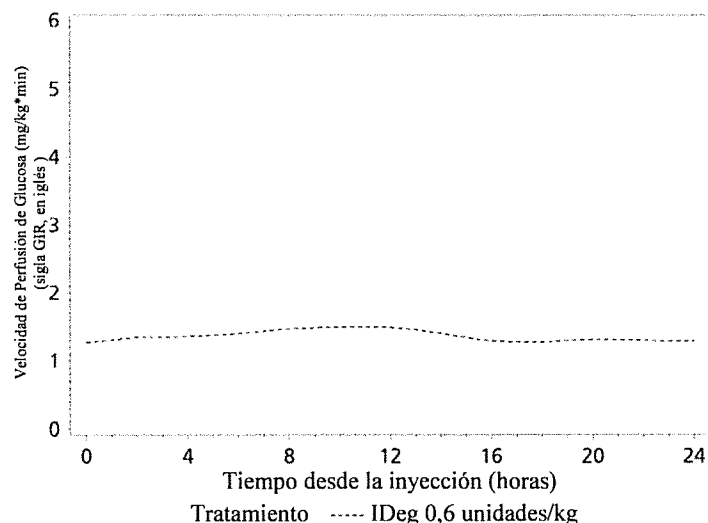


Figura 1 Perfil del índice de perfusión de glucosa, estado estable, regularizado – Perfil promedio de 0 - 24 horas – IDeg de 100 unidades/mL 0,6 unidades/kg – Estudio 1987

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

La duración de la acción de Tresiba excede las 42 horas dentro del rango de dosis terapéutica. El estado estacionario ocurrirá después de 2 - 3 días de las administraciones de la dosis.

~~La acción de reducción de glucosa que tiene la insulina degludec en estado estacionario muestra una variabilidad diaria cuatro veces menor en términos de los Coeficientes de Variación (CV) para el efecto de reducción de glucosa durante 0 - 24 horas ($AUC_{GIR,0-24h,SS}$) y 2 - 24 horas ($AUC_{GIR,2-24h,SS}$) en comparación con la insulina glargina, ver la Tabla 1.~~

~~**Tabla 1 Variabilidad día a día entre pacientes en el efecto hipoglicémico de Tresiba insulina glargina (100 unidades/mL) en estado estacionario en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.**~~

| | Insulina degludec (N26) (% de CV) | Insulina glargina (100 unidades/mL) (N27) (% de CV) |
|---|--|--|
| Variabilidad día a día en el efecto hipoglicémico durante un intervalo de dosificación ($AUC_{GIR,0-24h,SS}$) | 20 | 82 |
| Variabilidad día a día en el efecto hipoglicémico de 2 - 24 horas ($AUC_{GIR,2-24h,SS}$) | 22 | 92 |

~~CV: coeficiente intraindividual de variación en %~~

~~SS: Estado Estacionario~~

~~$AUC_{GIR,2-24h}$: efecto metabólico en las últimas 22 horas del intervalo de dosificación (es decir, sin la influencia de la insulina intravenosa durante el periodo de preinclusión de clamp)~~

La variabilidad día a día, expresada como el coeficiente de variación, en el efecto hipoglicémico durante un intervalo de dosis de 0 - 24 horas en el estado estacionario ($AUC_{GIR,0-24h,SS}$) es 20% para insulina degludec, lo que es significativamente menor que insulina glargina (100 unidades/mL)

El efecto de reducción de glucosa total de Tresiba incrementa de manera lineal con el incremento de las dosis.

El efecto de reducción de glucosa total es comparable con Tresiba de 100 unidades/mL y 200 unidades/mL después de la administración de las mismas dosis de los dos productos.

No existe diferencia relevante en términos clínicos en la farmacodinámica de Tresiba entre los pacientes adultos mayores y adultos más jóvenes.

Eficacia y seguridad clínica

Se llevaron a cabo 11 estudios clínicos multi-nacionales de 26 a 52 semanas de duración como estudios controlados, abiertos, aleatorizados, paralelos, con intención de tratamiento con Tresiba a 4275 pacientes (1102 con diabetes mellitus tipo 1 y 3173 con diabetes mellitus tipo 2).

En los ensayos abiertos se sometió a prueba el efecto de Tresiba en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (Tabla ~~23~~), en pacientes sin tratamiento previo con insulina (inicio con insulina en diabetes mellitus tipo 2, Tabla ~~34~~) y en ex-usuarios de insulina (intensificación de insulina en diabetes mellitus tipo 2, Tabla ~~45~~) con esquemas posológicos fijos así como flexibles (Tabla ~~56~~), y se confirmó que la reducción de la HbA_{1c} desde el inicio hasta el final del estudio no es inferior en todos los estudios frente a todos los comparadores (insulina detemir e insulina glargina (100 unidades/mL)). Mientras que las mejoras de la HbA_{1c} no fueron inferiores en comparación con otros productos con insulina, respecto a sitagliptina, Tresiba fue significativamente superior en términos estadísticos en la reducción de HbA_{1c} (Tabla ~~45~~).

En un meta-análisis planeado de manera prospectiva en siete estudios abiertos de confirmación con intención de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

tratamiento aplicados a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2, Tresiba fue superior en términos de un número menor de episodios de hipoglicemia confirmada derivada del tratamiento (a partir del beneficio en la diabetes mellitus tipo 2, ver Tabla 12) y de episodios de hipoglicemia confirmada nocturna, en comparación con la insulina glargina (100 unidades/mL) (administradas según los rotulados). La reducción de la hipoglicemia se logró en un nivel de GPA promedio inferior con Tresiba en comparación con la insulina glargina.

Tabla 12 Resultados del meta-análisis de hipoglicemia

| Razón de riesgo estimado (Insulina degludec/Insulina glargina) | Hipoglicemia confirmada ^a | |
|--|--------------------------------------|----------|
| | Total | Nocturna |
| Diabetes mellitus Tipo 1 + Tipo 2 (combinadas) | 0,91* | 0,74* |
| Periodo de Mantenimiento ^b | 0,84* | 0,68* |
| Pacientes geriátricos ≥ 65 años | 0,82 | 0,65* |
| Diabetes mellitus Tipo 1 | 1,10 | 0,83 |
| Periodo de Mantenimiento ^b | 1,02 | 0,75* |
| Diabetes mellitus Tipo 2 | 0,83* | 0,68* |
| Periodo de Mantenimiento ^b | 0,75* | 0,62* |
| Basal sólo en el tratamiento previo sin insulina | 0,83* | 0,64* |

*Significativo en términos estadísticos. ^a La hipoglicemia confirmada se definió como episodios confirmados a través de la glucosa en plasma <3,1 mmol/l o mediante el paciente que requiera la asistencia de un tercero. La hipoglicemia nocturna confirmada se definió como los episodios entre la media noche y las 6 a.m.

^b Episodios a partir de la semana 16.

No existe desarrollo relevante en términos clínicos de anticuerpos anti-insulina después del tratamiento a largo plazo con Tresiba.

Tabla 23 Resultados de ensayos clínicos abiertos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

| Tabla 2b. Resultados de ensayos clínicos abiertos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. | | | | |
|--|---------------------------------|---|----------------------------------|-------------------------------|
| | 52 semanas de tratamiento | | 26 semanas de tratamiento | |
| | Tresiba ¹ | Insulina glargina (100 unidades /mL) ¹ | Tresiba ¹ | Insulina detemir ¹ |
| N | 472 | 157 | 302 | 153 |
| HbA _{1c} (%) | | | | |
| Fin del ensayo | 7,3 | 7,3 | 7,3 | 7,3 |
| Cambio promedio | -0,40 | -0,39 | -0,73 | -0,65 |
| | Diferencia: -0,01 [-0,14; 0,11] | | Diferencia: -0,09 [-0,23; 0,05] | |
| GPA (mmol/l) | | | | |
| Fin del ensayo | 7,8 | 8,3 | 7,3 | 8,9 |
| Cambio promedio | -1,27 | -1,39 | -2,60 | -0,62 |
| | Diferencia: -0,33 [-1,03; 0,36] | | Diferencia: -1,66 [-2,37; -0,95] | |
| Índice de hipoglicemia (por año de exposición por paciente) | | | | |
| Severa | 0,21 | 0,16 | 0,31 | 0,39 |
| Confirmada ² | 42,54 | 40,18 | 45,83 | 45,69 |
| | Índice: 1,07 [0,89; 1,28] | | Índice: 0,98 [0,80; 1,20] | |
| Nocturna confirmada ² | 4,41 | 5,86 | 4,14 | 5,93 |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

| | | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|
| | <i>Índice: 0,75 [0,59; 0,96]</i> | <i>Índice: 0,66 [0,49; 0,88]</i> |
|--|----------------------------------|----------------------------------|

¹En una dosis diaria + insulina asparta para cubrir las necesidades de insulina durante las comidas,

²Hipoglicemia confirmada se definió como los episodios confirmados por una glucosa en plasma <3,1 mmol/l o por la necesidad del paciente de asistencia de terceras personas. Hipoglicemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m.

Tabla 34 Resultados de ensayos clínicos abiertos en pacientes diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento previo con insulina (iniciación de insulina).

| | 52 semanas de tratamiento | | 26 semanas de tratamiento | |
|--|----------------------------------|--|----------------------------------|---|
| | Tresiba ¹ | Insulina glargina (100 unidades/mL) ¹ | Tresiba ¹ | Insulina glargina (100 unidades /mL) ¹ |
| N | 773 | 257 | 228 | 229 |
| HbA _{1c} (%) | | | | |
| Fin del ensayo | 7,1 | 7,0 | 7,0 | 6,9 |
| Cambio promedio | -1,06 | -1,19 | -1,30 | -1,32 |
| | Diferencia: 0,09 [-0,04; 0,22] | | Diferencia: 0,04 [-0,11; 0,19] | |
| GPA (mmol/l) | | | | |
| Fin del ensayo | 5,9 | 6,4 | 5,9 | 6,3 |
| Cambio promedio | -3,76 | -3,30 | -3,70 | -3,38 |
| | Diferencia: -0,43 [-0,74; -0,13] | | Diferencia: -0,42 [-0,78; -0,06] | |
| Razón de hipoglicemia (por año de exposición por paciente) | | | | |
| Severa | 0 | 0,02 | 0 | 0 |
| Confirmada ² | 1,52 | 1,85 | 1,22 | 1,42 |
| | Índice: 0,82 [0,64; 1,04] | | Índice: 0,86 [0,58; 1,28] | |
| Nocturna confirmada ² | 0,25 | 0,39 | 0,18 | 0,28 |
| | Índice: 0,64 [0,42; 0,98] | | Índice: 0,64 [0,30; 1,37] | |

¹Una dosis diaria + metformina ± inhibidor de DPP-IV,

²Hipoglicemia confirmada se definió como los episodios confirmados por una glucosa en plasma <3,1 mmol/l o por la necesidad del paciente de asistencia de terceras personas. Hipoglicemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m.

Tabla 45 Resultados de los ensayos clínicos abiertos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: izquierda – pacientes en tratamiento previo de insulina, derecha – pacientes sin tratamiento previo con insulina.

| Insulina. | | | | |
|-----------------------|--------------------------------|--|----------------------------------|---------------------------|
| | 52 semanas de tratamiento | | 26 semanas de tratamiento | |
| | Tresiba ¹ | Insulina glargina (100 unidades /mL) ¹ | Tresiba ² | Sitagliptina ² |
| N | 744 | 248 | 225 | 222 |
| HbA _{1c} (%) | | | | |
| Fin del ensayo | 7,1 | 7,1 | 7,2 | 7,7 |
| Cambio promedio | -1,17 | -1,29 | -1,56 | -1,22 |
| | Diferencia: 0,08 [-0,05; 0,21] | | Diferencia: -0,43 [-0,61; -0,24] | |
| GPA (mmol/l) | | | | |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

| | | | | |
|---|--|-------|---|-------|
| Fin del ensayo | 6,8 | 7,1 | 6,2 | 8,5 |
| Cambio promedio | -2,44 | -2,14 | -3,22 | -1,39 |
| | <i>Diferencia: -0,29 [-0,65; 0,06]</i> | | <i>Diferencia: -2,17 [-2,59; -1,74]</i> | |
| Razón de hipoglicemia (por año de exposición por paciente) | | | | |
| Severa hipoglicemia | 0,06 | 0,05 | 0,01 | 0 |
| Confirmada ³ | 11,09 | 13,63 | 3,07 | 1,26 |
| | <i>Índice: 0,82 [0,69; 0,99]</i> | | <i>Índice: 3,81 [2,40; 6,05]</i> | |
| Nocturna confirmada ³ | 1,39 | 1,84 | 0,52 | 0,30 |
| | <i>Índice: 0,75 [0,58; 0,99]</i> | | <i>Índice: 1,93 [0,90; 4,10]</i> | |

¹Una dosis diaria + insulina asparta para cubrir las necesidades de insulina durante las comidas ± metformina ± pioglitazona.

²Una dosis diaria ± metformina SU/glinida ± pioglitazona.

³Hipoglicemia confirmada se definió como los episodios confirmados por una glucosa en plasma <3,1 mmol/l o por la necesidad del paciente de asistencia de terceras personas. Hipoglicemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m.

Tabla 56 Resultados de un ensayo clínico abierto con dosificación flexible de Tresiba en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

| diabetes mellitus tipo 2: | | | |
|--|--|--------------------------|---|
| | 26 semanas de tratamiento | | |
| | Tresiba ¹ | TresibaFlex ² | Insulina glargina (100 unidades /mL) ³ |
| N | 228 | 229 | 230 |
| HbA _{1c} (%) | | | |
| Fin del ensayo | 7,3 | 7,2 | 7,1 |
| Cambio promedio | -1,07 | -1,28 | -1,26 |
| | Diferencia: -0,13 [-0,29; 0,03] ⁵ | | Diferencia: 0,04 [-0,12; 0,20] |
| GPA (mmol/l) | | | |
| Fin del ensayo | 5,8 | 5,8 | 6,2 |
| Cambio promedio desde la base | -2,91 | -3,15 | -2,78 |
| | Diferencia: -0,05 [-0,45; 0,35] ⁵ | | Diferencia: -0,42 [-0,82; -0,02] |
| Razón de hipoglicemia (por año de exposición por paciente) | | | |
| Severa | 0,02 | 0,02 | 0,02 |
| Confirmada ⁴ | 3,63 | 3,64 | 3,48 |
| | Índice: 1,10 [0,79; 1,52] ⁶ | | Índice: 1,03 [0,75; 1,40] |
| Nocturna confirmada ⁴ | 0,56 | 0,63 | 0,75 |
| | Índice: 1,18 [0,66; 2,12] ⁶ | | Índice: 0,77 [0,44; 1,35] |

¹Una dosis diaria (con la comida nocturna principal) + uno o dos de los siguientes agentes antidiabéticos orales: SU, metformina o inhibidor de DPP-4.

²Una dosis diaria flexible (intervalos de aproximadamente 8-40 horas entre las dosis) + uno o dos de los siguientes agentes antidiabéticos orales: SU, metformina o inhibidor de DPP-4.

³Una dosis diaria + uno o dos de los siguientes agentes antidiabéticos orales: SU, metformina o inhibidor de DPP-4.

⁴Hipoglicemia confirmada se definió como los episodios confirmados por una glucosa en plasma <3,1 mmol/l o por la necesidad del paciente de asistencia de terceras personas. Hipoglicemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

⁵La diferencia es para TresibaFlex – Tresiba

⁶El índice es para TresibaFlex/Tresiba.

En un ensayo clínico de 104 semanas, el 57% de los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con Tresiba(insulina degludec) en combinación con metformina alcanzaron el objetivo de HbA_{1c} < 7,0% y el resto de pacientes continuaron en un ensayo abierto de 26 semanas y fueron aleatorizados para añadir a su tratamiento liraglutida o una dosis única de insulina asparta (con la comida principal). En el grupo de insulina degludec + liraglutida, la dosis de insulina se redujo un 20% para minimizar el riesgo de hipoglicemia. La adición de liraglutida resultó en una mayor reducción, de forma estadísticamente significativa, de la HbA_{1c} (-0,73% para liraglutida versus -0,40% para el comparador, en términos estimados) y del peso corporal (-3,03 versus 0,72 kg, en términos estimados). La tasa de episodios de hipoglicemia (por año de exposición por paciente) fue menor, de forma estadísticamente significativa, cuando se añadió liraglutida en comparación con la adición de una dosis única de insulina asparta (1,0 versus 8,15; razón: 0,13; IC 95%: 0,08 a 0,21).

Además, dos ensayos de 64 semanas controlados, doble ciego, aleatorios, cruzado, tratamiento al objetivo se llevaron a cabo en pacientes con al menos un factor de riesgo para hipoglicemia y con tipo 1 diabetes mellitus (501 pacientes) o diabetes mellitus tipo 2 (721 pacientes). Los pacientes fueron asignados al azar a Tresiba o insulina glargina (100 unidades/mL) seguido por el cruce. Los ensayos evaluaron la tasa de hipoglicemia sobre el tratamiento con Tresiba en comparación con insulina glargina (100 unidades/mL) (ver Tabla 67).

Tabla 67 Resultados de los ensayos clínicos doble ciego, cruzado en diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2

| Tabla 2. Resultados de los ensayos clínicos de tipo 1 y 2 | | | | |
|---|---------------------------|--|---------------------------|--|
| | Diabetes mellitus tipo 1 | | Diabetes mellitus tipo 2 | |
| | Tresiba ¹ | Insulina glargina (100 unidades/mL) ¹ | Tresiba ² | Insulina glargina (100 unidades/mL) ² |
| N | 501 | | 721 | |
| HbA _{1c} (%) | | | | |
| Base | 7,6 | | 7,6 | |
| Fin del tratamiento | 6,9 | 6,9 | 7,1 | 7,0 |
| FPG (mmol/l) | | | | |
| Base | 9,4 | | 7,6 | |
| Fin del tratamiento | 7,5 | 8,4 | 6,0 | 6,1 |
| Índice de hipoglicemia severa ³ | | | | |
| Período de mantención ⁴ | 0,69 | 0,92 | 0,05 | 0,09 |
| | Índice: 0,65 [0,48; 0,89] | | Índice: 0,54 [0,21; 1,42] | |
| Índice de hipoglicemia severa o BG sintomática confirmada ^{3,5} | | | | |
| Período de mantención ⁴ | 22,01 | 24,63 | 1,86 | 2,65 |
| | Índice: 0,89 [0,85; 0,94] | | Índice: 0,70 [0,61; 0,80] | |
| Índice de hipoglicemia nocturna severa o BG sintomática confirmada ^{3,5} | | | | |
| Período de mantención ⁴ | 2,77 | 4,29 | 0,55 | 0,94 |
| | Índice: 0,64 [0,56; 0,73] | | Índice: 0,58 [0,46; 0,74] | |

¹ En un régimen de una dosis diaria + insulina asparta para cubrir los requerimientos de insulina prandiales

² En un régimen de una dosis diaria ± ADOs (cualquier combinación de metformina, inhibidor dipeptidil peptidasa 4, inhibidor alfa glucosidasa, tiazolidinedionas, e inhibidor del cotransportador sodio glucosa 2)

³ Por paciente año de exposición

⁴ Episodios desde semana 16 en cada período de tratamiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

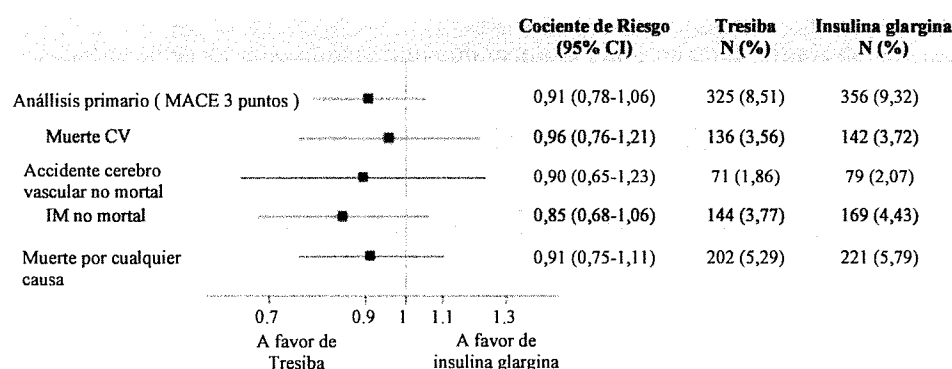
TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

⁵ Glucosa en plasma (BG) hipoglicemia sintomática confirmada fue definida como episodios confirmados por un valor de glucosa en plasma de menos de 3,1 mmol/l, con síntomas consistentes con hipoglicemia. Hipoglicemia nocturna confirmada fue definida como episodios entre la medianoche y las 6 a.m.

Evaluación cardiovascular

DEVOTE fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por eventos, con una duración media de 2 años que comparaba la seguridad cardiovascular de Tresiba versus insulina glargina (100 unidades/mL) en 7.637 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo de episodios cardiovasculares.

El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la aparición del primer acontecimiento adverso cardiovascular importante (MACE, por sus siglas en inglés) de tres componentes definido como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. Se diseñó el ensayo como un ensayo de no inferioridad para excluir un margen de riesgo pre-especificado de 1,3 para el cociente de riesgo instantáneo (HR) de MACE que comparaba Tresiba con insulina glargina. Se confirmó la seguridad cardiovascular de Tresiba en comparación con la insulina glargina (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Figura 2). Los resultados de los análisis de subgrupos (por ejemplo, sexo, duración de la diabetes, grupo de riesgo CV y régimen de insulina anterior) se alinearon con el criterio de valoración principal.



N: Número de sujetos con un primer evento confirmado por CAE durante el ensayo. %: Porcentaje de sujetos con un primer evento confirmado por CAE en relación con el número de sujetos asignados al azar. CAE: Comité de adjudicación de eventos. CV: Cardiovascular. IM: Infarto de miocardio. IC: intervalo de confianza del 95%.

Figura 2 Diagrama de bosque del análisis de MACE combinados de 3 puntos y de los criterios de valoración individuales cardiovasculares en DEVOTE

Al inicio, la HbA_{1c} fue del 8,4% en ambos grupos de tratamiento y después de 2 años la HbA_{1c} fue de 7,5%, tanto con Tresiba como con insulina glargina.

Tresiba fue superior en comparación con insulina glargina en términos de una menor tasa de acontecimientos hipoglucémicos graves y una menor proporción de sujetos con hipoglicemia grave. La tasa de hipoglicemia nocturna grave fue significativamente menor para Tresiba en comparación con insulina glargina (Tabla 8).

Tabla 78 Resultados de DEVOTE

| | Tresiba ¹ | Insulina glargina |
|--|----------------------|-------------------|
|--|----------------------|-------------------|

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

| | | (100 unidades/mL) ¹ |
|--|----------------------------------|--------------------------------|
| N | 3.818 | 3.819 |
| Tasa de hipoglicemia (por 100 paciente/años de observación) | | |
| Grave | 3,70 | 6,25 |
| | Tasa: 0.60 [0.48; 0.76] | |
| Grave nocturna ² | 0,65 | 1,40 |
| | Tasa: 0,47 [0,31; 0,73] | |
| Proporciones de pacientes con hipoglicemia (porcentaje de pacientes) | | |
| Grave | 4,9 | 6,6 |
| | Tasa estimada: 0,73 [0,60; 0,89] | |

¹ Además del tratamiento estándar para la diabetes y enfermedad cardiovascular

² La hipoglicemia nocturna grave se definió como episodios entre la medianoche y las 6 de la mañana.

Población pediátrica

Se ha estudiado la eficacia y seguridad de Tresiba en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 en un ensayo clínico 1:1 aleatorizado y controlado de 26 semanas (n=350), seguido de un periodo de extensión de 26 semanas (n=280). Los pacientes en el grupo de Tresiba incluyeron 43 niños de 1 a 5 años, 70 niños de 6 a 11 años y 61 adolescentes de 12 a 17 años. Tresiba administrado una vez al día mostró una reducción similar en la HbA_{1c} en la semana 52 y una mayor reducción de la GPA desde el nivel basal versus el comparador, insulina detemir, administrado una o dos veces al día. Esto se logró con dosis diarias de Tresiba un 30% menores en comparación con insulina detemir. Las tasas (acontecimientos por paciente/año de exposición) de hipoglicemia grave (definición ISPAD; 0,51 versus 0,33), hipoglicemia confirmada (57,71 –versus 54,05) e hipoglicemia nocturna confirmada (6,03 versus 7,60), fueron comparables con Tresiba versus insulina detemir. En ambos grupos de tratamiento, los niños de 6 a 11 años tuvieron una tasa de hipoglicemia confirmada numéricamente mayor que en los otros grupos de edad. En el grupo de Tresiba, se observó una tasa de hipoglicemia grave numéricamente mayor en niños de 6 a 11 años. La tasa de episodios de hiperglicemia con cetosis fue significativamente menor para Tresiba en comparación con insulina detemir, 0,68 y 1,09, respectivamente. La frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas en la población pediátrica no muestra alguna diferencia a la experiencia en la población diabética general. El desarrollo de anticuerpos fue escaso y no tuvo impacto clínico. Los datos de eficacia y seguridad para pacientes adolescentes con diabetes mellitus tipo 2 se han extrapolado de los datos de pacientes adolescentes y adultos con diabetes mellitus tipo 1 y pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Los resultados apoyan el uso de Tresiba en pacientes adolescentes con diabetes mellitus tipo 2.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Luego de la inyección subcutánea, se forman hexámeros múltiples, solubles y estables que crean un depósito de insulina en el tejido subcutáneo. Los monómeros de la insulina degludec se separan de manera gradual de los hexámeros múltiples, por lo que resulta una distribución lenta y continua de insulina degludec en la circulación. La concentración sérica del estado estacionario se logra luego de 2 a 3 días de la administración diaria de Tresiba.

Durante un periodo de 24 horas con el tratamiento una vez al día, la exposición de insulina degludec se distribuyó de manera uniforme entre las primeras y las subsiguientes 12 horas. La relación entre AUC_{IDegGIR,0-12h,SS} y AUC_{IDegGIR,t,SS} fue 0,5.

Distribución

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

La afinidad de la insulina degludec con la albúmina sérica corresponde a una unión de proteínas en plasma >99% en plasma humano.

Biotransformación

La degradación de la insulina degludec es similar a la de la insulina humana; todos los metabolitos formados son inactivos.

Eliminación

La vida media posterior a la administración subcutánea de Tresibase determina por medio del índice de absorción del tejido subcutáneo. La vida media de Tresibaes de aproximadamente 25 horas independientemente a la dosis.

Linealidad

La proporcionalidad de dosis en la exposición total se observa después de la administración subcutánea dentro del rango de dosis terapéuticas. En comparación directa, las necesidades de bioequivalencia se cumplen para Tresibade 100 unidades/mL y Tresibade 200 unidades/mL (con base en el $AUC_{IDeg,t,SS}$ y la $C_{máx, IDeg,SS}$).

Género

No existe diferencia de género en las propiedades farmacocinéticas de Tresiba.

Adultos mayores, origen étnico, insuficiencia renal y hepática

No existe diferencia en la farmacocinética de la insulina degludec entre pacientes adultos mayores y pacientes adultos más jóvenes, entre orígenes étnicos o entre sujetos sanos y pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

Se investigaron las propiedades farmacocinéticas de la insulina degludec en niños (1 - 11 años) y adolescentes (12 - 18 años) fueron comparables en estado estacionario con las que se observaron en adultos con diabetes mellitus tipo 1. Sin embargo, la exposición total después de una sola dosis fue más alta en niños y adolescentes que en adultos con diabetes mellitus tipo 1.

Datos de seguridad preclínicos

Los datos no clínicos no revelaron efectos adversos para los humanos, con base en los estudios sobre la seguridad farmacológica, toxicidad de la dosis repetida, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

La relación de mitogenicidad relativa a la potencia metabólica para la insulina degludec es comparable con la de la insulina humana.

Particularidades farmacéuticas**Lista de excipientes**

~~Glicerol, metaeresol, fenol, acetato de zinc, ácido clorhídrico / hidróxido de sodio (para ajuste de pH) y agua para inyecciones.~~ **DE ACUERDO A LA ÚLTIMA FÓRMULA AUTORIZADA EN EL REGISTRO SANITARIO.**

Incompatibilidades

Sustancias añadidas a Tresibapueden causar la degradación de la insulina degludec.

Tresibano se debe añadir a los líquidos para perfusión.

No se debe mezclar este medicamento con algún otro producto.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

Precauciones especiales para almacenamiento*Antes del primer uso:*

Almacenar en un refrigerador (2°C a 8°C), Mantener lejos del elemento congelador.

No congelar.

Conservar la tapa en el dispositivo para proteger de la luz.

Después de abrir por primera vez o si se lleva como repuesto:

El producto debe ser almacenado por un máximo de 8 semanas. No almacenar a más de 30°C. Puede ser almacenado en un refrigerador (2°C a 8°C).

Conservar la tapa en el dispositivo para protegerlo de la luz.

Naturaleza e información del envase

3 mL de solución en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (halobutilo) y una cubierta de goma laminada (halobutilo/polisopreno) contenido en un dispositivo desechable pre-cargado de dosis múltiples hecho de polipropileno.

Tamaños de envases de 1, 5 y envases múltiples conteniendo 10 (2 envases de 5) dispositivos prellenados.

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de paquetes.

Precauciones especiales para desecho y otros manejos

Este medicamento está destinado para ser utilizado por una sola persona. No se debe rellenar.

Tresibano se debe utilizar si la solución no tiene un aspecto transparente e incoloro.

Si Tresibase ha congelado, no se debe utilizar.

Se debe colocar siempre una aguja nueva antes de cada uso. Las agujas no se deben reutilizar. El paciente debe desechar la aguja después de cada inyección.

En el caso de bloqueo de las agujas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en las instrucciones de uso que acompañan al prospecto.

Todo material de desecho debe eliminarse de acuerdo con la normativa local.

Tresiba en dispositivo prellenado está disponibles en dos concentraciones. "Tresiba100 unidades/mL" o "Tresiba200 unidades/mL" lo que está claramente indicado en la etiqueta del dispositivo y en el estuche.

El estuche y la etiqueta de Tresiba100 unidades/mL son verde claro.

El dispositivo prellenado (FlexTouch) está diseñado para utilizarse con agujas de inyección NovoFine / NovoTwist de hasta 8 mm de largo.

Este proporciona de 1 a 80 unidades en incrementos de 1 unidad.

Titular de la Autorización para Comercialización

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

Tresiba, FlexTouch, NovoFine y NovoTwist son marcas registradas propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2021+8

Novo Nordisk A/S

Instrucciones de uso de Tresiba100 unidades/mL de solución inyectable en dispositivo prellenado (FlexTouch)

Lea cuidadosamente las siguientes instrucciones antes de usar su dispositivo prellenado FlexTouch . Si no sigue las instrucciones cuidadosamente, puede recibir muy poca o demasiada insulina, que puede conducir a niveles demasiado altos o bajos de azúcar en la sangre.

No utilice el dispositivo si no ha sido debidamente instruido por su médico o enfermera.

Comience revisando el dispositivo para **asegurarse de que contenga Tresiba100 unidades/mL**, luego vea las ilustraciones que aparecen a continuación para conocer las diferentes partes del dispositivo y la aguja.

Si es invidente o tiene dificultades para ver y no puede leer el contador de dosis del dispositivo, no lo use sin ayuda. Pídale a alguien con buena vista, que esté capacitado para usar el dispositivo prellenado FlexTouch, que lo ayude.

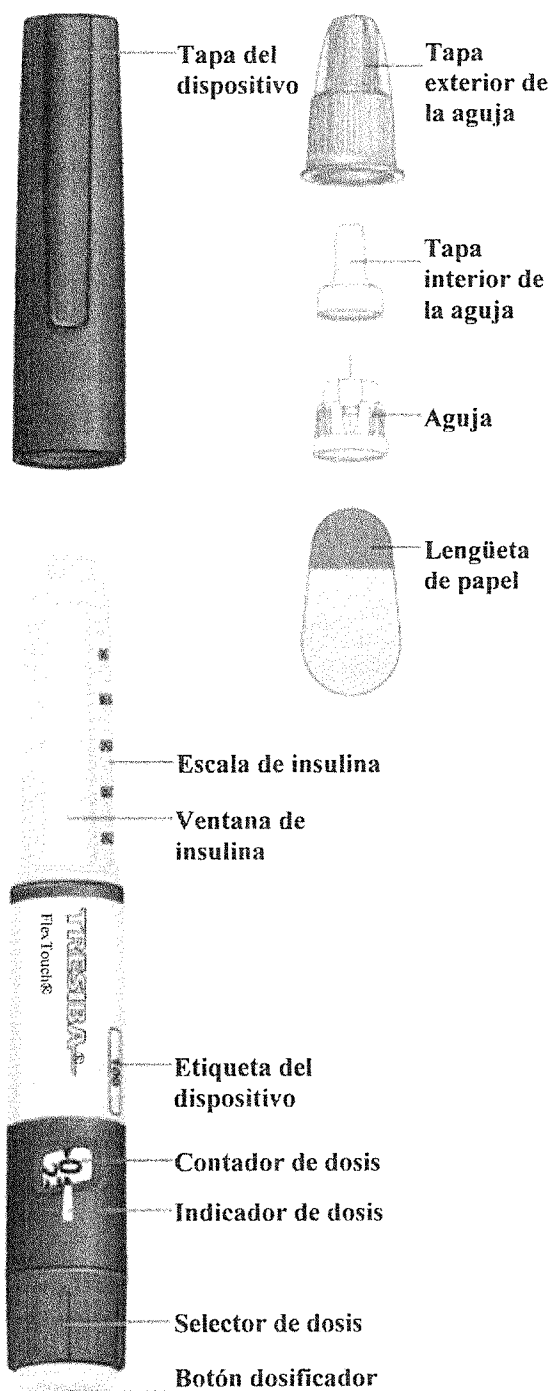
El dispositivo es un dispositivo prellenado de insulina con selector de dosis que contiene 300 unidades de insulina. Puede seleccionar un **máximo de 80 unidades por dosis, en incrementos de 1 unidad**. El dispositivo está diseñado para que lo utilice con las agujas desechables de un solo uso NovoTwist o NovoFine de una longitud de hasta 8 mm. Las agujas no están incluidas en el envase.

⚠ **Información importante**

Preste especial atención a estas notas, dado que son importantes para el uso correcto del dispositivo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

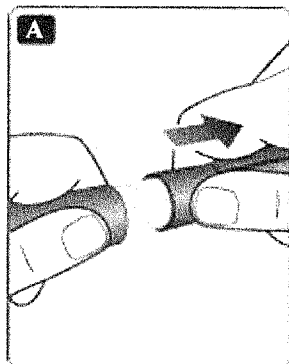
Tresiba® FlexTouch®
dispositivo y aguja (ejemplo)



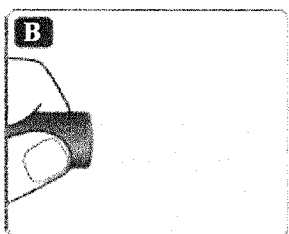
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

1. Prepare el dispositivo

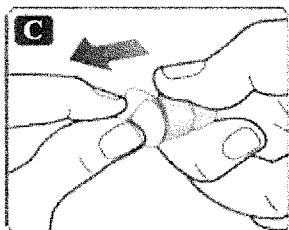
- **Revise el nombre y la concentración en la etiqueta** del dispositivo para asegurarse de que contenga Tresiba 100 unidades/mL.
Esto tiene especial importancia si usa varios tipos de insulina. Si usted usa un tipo de insulina incorrecto, puede ocasionarle un nivel de azúcar en la sangre demasiado alto o demasiado bajo.
- **Retire la tapa del dispositivo.**



- **Revise que la insulina del dispositivo se vea transparente e incolora.**
Observe a través de la ventana de insulina. Si la insulina se ve turbia, no use el dispositivo.

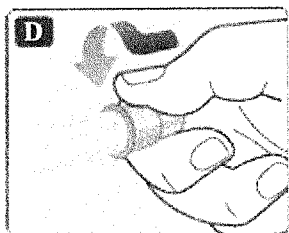


- **Tome una aguja nueva y desprendla la lengüeta de papel.**

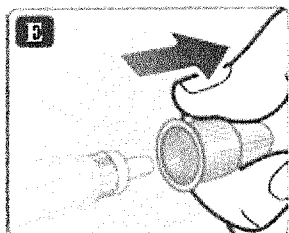


- **Empuje la aguja en posición recta en el dispositivo. Gírela hasta que esté firme.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

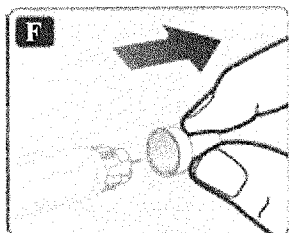


- **Retire la tapa exterior de la aguja y guárdela para después.** La necesitará después de la inyección para remover correctamente la aguja del dispositivo.



- **Retire la tapa interior de la aguja y deséchela.** Si trata de volver a colocarla, puede pincharse accidentalmente con la aguja.

Puede aparecer una gota de insulina en la punta de la aguja. Esto es normal, pero de todas maneras debe revisar el flujo de insulina.

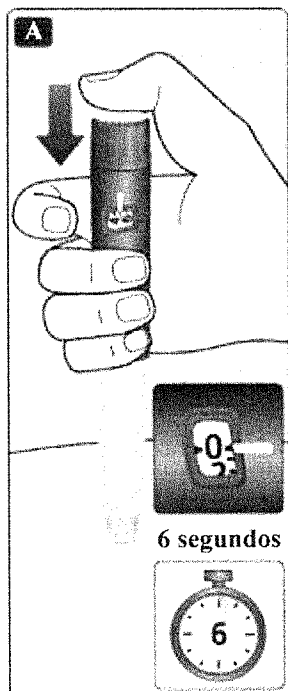


- ⚠ **Utilice siempre una aguja nueva en cada inyección.**
Esto reduce el riesgo de contaminación, infección, filtraciones de insulina, agujas obstruidas y dosis inexactas.
 - ⚠ **Nunca use agujas que estén dobladas o dañadas.**
- 2. Verifique el flujo de insulina**
- **Siempre verifique el flujo de insulina antes de comenzar.**
Esto le ayuda a asegurar que usted recibe la dosis completa de insulina.
 - **Gire el selector de dosis y seleccione 2 unidades.** Asegúrese de que el contador de dosis muestre 2.

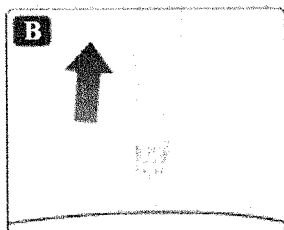
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

4. **inyecte la dosis**

- **Inserte la aguja en la piel** tal como le mostró el médico o la enfermera.
- **Asegúrese de que pueda ver el contador de dosis.**
No toque el contador de dosis con los dedos. Esto podría interrumpir la inyección.
- **Mantenga presionado el botón dosificador hasta que el contador vuelva a 0.**
El 0 debe alinearse con el indicador de dosis.
Es posible que escuche o sienta un clic.
- **Deje la aguja bajo la piel durante al menos 6 segundos** para asegurarse de recibir la dosis completa.



- **Retire la aguja y el dispositivo de la piel en forma recta.**
Si aparece sangre en el lugar de la inyección, presione suavemente con un trozo de algodón. No frote el área.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

Es posible que vea una gota de insulina en la punta de la aguja después de inyectar. Esto es normal y no afecta la dosis.

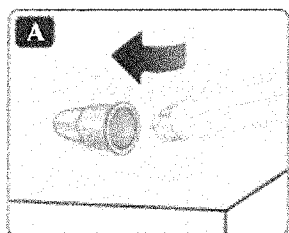
⚠ **Siempre observe el contador de dosis para saber cuántas unidades inyecta.**

El contador de dosis muestra el número exacto de unidades. No cuente los sonidos que emite el dispositivo.

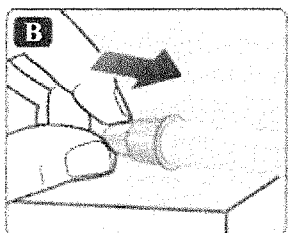
Mantenga presionado el botón dosificador hasta que el contador de dosis regrese a 0 después de la inyección. Si el contador de dosis se detiene antes de llegar a 0, no se ha inyectado la dosis completa, lo cual puede ocasionar un nivel muy alto de azúcar en la sangre.

5. Después de la inyección

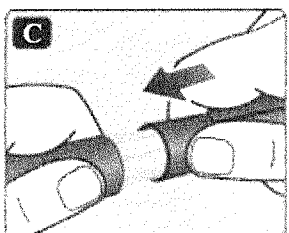
- **Guíe la punta de la aguja dentro de la tapa exterior de la aguja** sobre una superficie plana, sin tocar la aguja ni la tapa exterior.



- Una vez cubierta la aguja, **empuje cuidadosamente la tapa exterior de la aguja.**
- **Desenrosque la aguja** y deséchela con cuidado.



- **Ponga la tapa del dispositivo** después de cada uso para proteger la insulina de la luz.



Siempre deseche la aguja después de cada inyección. Esto reduce el riesgo de contaminación, infección, filtraciones de insulina, agujas obstruidas y dosis inexactas. Si la aguja está obstruida, **no** inyectará la insulina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

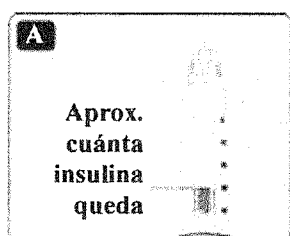
TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

Cuando el dispositivo esté vacío, arrójelo a la basura **sin** la aguja según las instrucciones de su médico, enfermera, farmacéutico o autoridades locales.

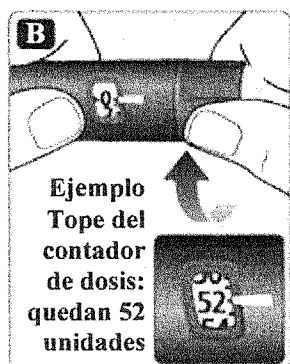
- ⚠ **Nunca trate de volver a colocar la tapa interior de la aguja.** Podría pincharse.
- ⚠ **Siempre retire la aguja después de cada inyección** y almacene el dispositivo sin la aguja puesta. Esto reduce el riesgo de contaminación, infección, pérdida de insulina, agujas obstruidas y dosis inexactas.

6. ¿Cuánta insulina queda?

- La **escala de insulina** le muestra **aproximadamente** cuánta insulina queda en el dispositivo.



- **Para saber de forma precisa cuánta insulina queda, use el contador de dosis:**
Gire el selector de dosis hasta que el **contador de dosis se detenga**. Si muestra 80, significa que quedan **al menos 80** unidades en el dispositivo.
Si muestra **menos de 80**, el número que aparezca indicará el número de unidades que quedan en el dispositivo.



- Gire el selector de dosis hacia atrás hasta que el contador de dosis indique 0.
- Si necesita más insulina que las unidades que quedan en el dispositivo, puede dividir su dosis entre dos dispositivos.
- ⚠ **Tenga mucho cuidado de hacer el cálculo correctamente si divide su dosis.**
Si no está seguro, aplique la dosis completa utilizando un dispositivo nuevo. Si divide su dosis de forma incorrecta, puede inyectar poca o mucha insulina, lo que puede ocasionar un nivel muy alto o muy bajo de azúcar en la sangre.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRESIBA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 U/ mL

△ **Información adicional importante**

- **Siempre lleve el dispositivo con usted.**
- **Siempre lleve un dispositivo adicional y agujas nuevas** con usted, en caso de que este se pierda o se dañe.
- Mantenga siempre el dispositivo y las agujas **fuera de la vista y del alcance de otras personas**, en especial, niños.
- **Nunca comparta** su dispositivo ni sus agujas con otras personas. Esto podría ocasionar una infección cruzada.
- **Nunca comparta** su dispositivo con otras personas. Su medicamento podría perjudicarlos.
- Las personas que atienden a los pacientes deben **ser extremadamente cuidadosas al manipular agujas usadas**, para reducir el riesgo de lesiones por la aguja y de infección cruzada.

Cuidado del dispositivo

Trate su dispositivo con cuidado. El manejo brusco o mal uso pueden causar dosis inexactas, lo que puede conducir a un nivel demasiado alto o demasiado bajo de azúcar en la sangre.

- **No deje el dispositivo en el automóvil** ni en otros lugares donde pueda calentarse o enfriarse demasiado.
- **No exponga el dispositivo al polvo, suciedad o líquidos.**
- **No lave, remoje o lubrique el dispositivo.** Si es necesario, límpielo con un paño humedecido con detergente suave.
- **No deje caer su dispositivo** ni lo golpee contra superficies duras.
Si se cayera o sospecha que hay algún problema, conecte una nueva aguja y compruebe el flujo de la insulina antes de inyectarse.
- **No trate de rellenar el dispositivo.** Cuando esté vacío, debe desecharlo.
- **No trate de reparar el dispositivo** ni de desarmarlo.

