1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tresiba® 100 unidades/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tresiba® 100 unidades/ml solución inyectable
Un dispositivo prellenado contiene 300 unidades de insulina degludec en 3 ml de solución.
1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec* (equivalentes a 3,66 mg de insulina degludec).

*Obtenida en *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tresiba® 100 unidades/ml solución inyectable
Solución inyectable (FlexTouch®).

Solución transparente, incolora y neutra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología
Este medicamento es una insulina basal para administración por vía subcutánea una vez al día, en cualquier momento del día, preferiblemente a la misma hora.

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

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, este medicamento puede administrarse solo o en cualquier combinación con antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1 y bolos de insulina (ver sección 5.1).

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, Tresiba® debe combinarse con insulina de acción corta/rápida para cubrir las necesidades de insulina durante las comidas.

La dosificación de Tresiba® varía en función de las necesidades individuales de cada paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico a través de un ajuste de la dosis basado en el nivel de glucosa en plasma en ayunas.

Puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o sufre una enfermedad concomitante.

Tresiba® 100 unidades/ml solución inyectable
Tresiba® está disponible en dos concentraciones. La dosis necesaria se selecciona en unidades.
- Con Tresiba® 100 unidades/ml se puede administrar una dosis de 1–80 unidades por inyección, en incrementos de 1 unidad.

El contador de dosis muestra el número de unidades con independencia de la concentración y **no** debe realizarse una conversión de la dosis si se cambia a un paciente a una nueva concentración.

Flexibilidad en el horario de administración
Cuando no es posible la administración a la misma hora del día, Tresiba® ofrece flexibilidad respecto al horario de administración de la insulina (ver sección 5.1). Se debe asegurar siempre que pasen un mínimo de 8 horas entre las inyecciones. No hay experiencia clínica con la flexibilidad en el horario de administración de Tresiba® en niños y adolescentes.

Para los pacientes que olviden administrarse una dosis es aconsejable que, cuando se den cuenta de ello, se la administren y, a continuación, reanuden su esquema de dosificación habitual de una vez al día.

Inicio
Pacientes con diabetes mellitus tipo 2
La dosis inicial diaria recomendada es de 10 unidades, seguidas de ajustes individuales en la dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1
Tresiba® debe administrarse una vez al día en combinación con una insulina de acción rápida y requiere posteriores ajustes individuales en la dosis.

Cambio desde otras insulinas
Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después del cambio. 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 mezclada por el paciente, el cambio de insulina basal a Tresiba® puede 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 Tresiba® desde insulina basal dos veces al día
- se cambia a Tresiba® desde 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 Tresiba® en combinación con agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
Cuando se añade Tresiba® a agonistas del receptor de GLP-1, la dosis inicial diaria recomendada es de 10 unidades, seguidas de ajustes individuales en la dosis.

Cuando se añaden agonistas del receptor de GLP-1 a Tresiba®, se recomienda reducir la dosis de Tresiba® un 20% para minimizar el riesgo de hipoglucemia. Posteriormente, la dosis se debe ajustar individualmente.

Poblaciones especiales
Edad avanzada (≥65 años)
Tresiba® se puede utilizar con edad avanzada. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal y hepática
Tresiba® se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No hay experiencia clínica con el uso de este medicamento en niños menores de 1 año de edad. Este medicamento se puede utilizar en adolescentes y niños a partir de 1 año (ver sección 5.1). Al cambiar de insulina basal a Tresiba®, es necesario considerar una reducción de la dosis de insulina basal y bolo de insulina de forma individual, para minimizar el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

Forma de administración
Solo se debe administrar por vía subcutánea.

Tresiba® no se debe administrar por vía intravenosa, ya que puede provocar una hipoglucemia grave.
Este medicamento no se debe administrar por vía intramuscular, ya que puede cambiar la absorción.
Este medicamento no debe utilizarse en bombas de perfusión de insulina.
Tresiba® no se debe extraer del cartucho del dispositivo prellenado a una jeringa (ver sección 4.4).

Tresiba® se administra por vía subcutánea mediante inyección en el muslo, la zona superior del brazo o la pared abdominal. Siempre se debe rotar el punto de inyección dentro de la misma zona para reducir el riesgo de lipodistrofia.

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 sobredosificación. 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 sección 6.6).

Tresiba® 100 unidades/ml solución inyectable
Tresiba® viene en un dispositivo prellenado (FlexTouch®) diseñada para ser utilizada con las agujas NovoFine® o NovoTwist®.

- El dispositivo prellenado con 100 unidades/ml administra 1–80 unidades en incrementos de 1 unidad.

4.3 Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo
Hipoglucemia
La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir una hipoglucemia.

Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina (ver secciones 4.5, 4.8 y 4.9).
En niños, se debe tener cuidado para ajustar las dosis de insulina (especialmente en regímenes de bolobasal) con la ingesta de alimentos y la actividad física, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia.
Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida (por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensiva) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales

de aviso de hipoglucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, por regla general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afecten a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea, pueden requerir un cambio en la dosis de insulina.

Como ocurre con otras insulinas basales, el efecto prolongado de Tresiba® puede retrasar la recuperación de una hipoglucemia.

Hiperglucemia
Se recomienda la administración de insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia grave.

La dosificación inadecuada y/o la interrupción del tratamiento en pacientes con necesidades de insulina puede ocasionar hiperglucemia y potencialmente cetoacidosis diabética. Asimismo, enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden provocar hiperglucemia y, por tanto, aumentar la necesidad de insulina.

Los primeros síntomas de hiperglucemia generalmente aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En diabetes mellitus tipo 1, los acontecimientos hiperglucémicos no tratados pueden acabar dando lugar a una cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente mortal.

Cambio desde otras insulinas
El cambio de un paciente a otro tipo, marca o fabricante de insulina se debe realizar bajo supervisión médica y puede hacer que sea necesario un cambio en la dosis.

Combinación de pioglitazona e insulinas
Cuando la pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina, se notificaron casos de insuficiencia cardiaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca. Esto se debe tener en cuenta si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y Tresiba®. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, ganancia de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardiacos.

Trastornos oculares
La intensificación del tratamiento con insulina, con una mejora brusca del control glucémico, se puede asociar a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un control glucémico mejorado a largo plazo reduce el riesgo del avance de dicha enfermedad.

Cómo evitar errores de medicación
Se debe indicar a los pacientes que comprueben siempre la etiqueta de la insulina antes de cadainyección para evitar confusiones entre las dos concentraciones de Tresiba® y también con otrasinsulinas.

Los pacientes deben comprobar visualmente las unidades marcadas en el contador de dosis del dispositivo. Por lo tanto, para que puedan inyectarse es imprescindible que sean capaces de leer dicho contador. Los pacientes invidentes o con visión reducida siempre deben pedir ayuda a otra persona sin problemas de visión y formada en el uso del dispositivo de administración de 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 sección 6.6).

Anticuerpos anti-insulina
La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos. En casos raros la presencia de estos anticuerpos anti-insulina puede hacer necesario el ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiper o hipoglucemia.

Contenido de sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Se sabe que ciertos medicamentos interaccionan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina
Antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina
Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

La octreotida y lanreotida pueden aumentar o reducir los requerimientos de insulina.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
No hay experiencia clínica con el uso de Tresiba® en mujeres embarazadas.

Los estudios sobre reproducción animal no han revelado diferencia alguna entre la insulina degludec y la insulina humana por lo que respecta a la embriotoxicidad y la teratogenicidad.

En general, se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de mujeres embarazadas con diabetes durante todo el embarazo y cuando se planifica el mismo. Los requerimientos de insulina generalmente disminuyen en el primer trimestre del embarazo y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, los requerimientos de insulina vuelven rápidamente a los niveles previos al embarazo.

Lactancia
No hay experiencia clínica con el uso de Tresiba® durante la lactancia. En ratas, la insulina degludec se excretó en la leche; la concentración en leche fue inferior a la concentración en plasma.

Se desconoce si la insulina degludec se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos en niños/recién nacidos lactantes.

Fertilidad
Los estudios sobre reproducción animal con insulina degludec no han revelado efectos adversos sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, la capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos se puede ver afectada por una hipoglucemia. Esto puede suponer un riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean de especial importancia (por ejemplo, conducir o utilizar máquinas).

Se debe advertir a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con reducida o nula capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia.
Se debe considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

4.8 Reacciones adversas
Resumen del perfil de seguridad
La hipoglucemia fue la reacción adversa notificada más frecuentemente durante el tratamiento (ver sección "Descripción de los efectos adversos señalados" más adelante).

Tabla de efectos adversos
Los efectos adversos descritos a continuación están basados en los datos de los ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10000 a 1/1000); muy raras (<1/10000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad Urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Lipodistrofia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección
	Poco frecuentes	Edema periférico

Descripción de los efectos adversos señalados

Trastornos del sistema inmunológico
Las insulinas pueden producir reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas inmediatas a la propia insulina o a los excipientes pueden poner en peligro la vida de los pacientes.

Se han notificado casos raros de hipersensibilidad (manifestada por hinchazón de la lengua y los labios, diarrea, náuseas, cansancio y prurito) y urticaria derivados del uso de Tresiba®.

Hipoglucemia
Puede aparecer hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o

temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

Lipodistrofia
Puede aparecer lipodistrofia (incluidas lipohipertrofia y lipoatrofia) en el lugar de la inyección. La continua rotación del lugar de inyección dentro de un área concreta de inyección puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones.

Reacciones en la zona de inyección
Se han producido reacciones en la zona de inyección (como hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, hinchazón, cambio de color, prurito, calor y abultamiento en el lugar de inyección) en pacientes tratados con Tresiba®. Estas reacciones suelen ser leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuado.

Población pediátrica
Se ha administrado Tresiba® a niños y adolescentes menores de 18 años para la investigación de sus propiedades farmacocinéticas (ver sección 5.2). Se ha demostrado la seguridad y eficacia en un estudio a largo plazo en niños desde 1 hasta menos de 18 años. La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no muestran diferencias con respecto a la experiencia en la población diabética general (ver sección 5.1).

Otras poblaciones especiales
En base a los resultados de los ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos observados en edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

4.9 Sobredosis
No es posible fijar definiciones específicas relativas a la sobredosificación de las insulinas; sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en fases secuenciales si el paciente recibe una dosis de insulina superior a sus requerimientos:

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con administración oral de glucosa o productos azucarados. Por consiguiente se recomienda que los pacientes diabéticos lleven siempre encima productos azucarados.

- Los episodios hipoglucémicos graves en los que el paciente no se puede administrar el tratamiento a sí mismo se pueden tratar con inyección intramuscular o subcutánea de glucagón (0,5 a 1 mg) administrada por una persona entrenada, o bien glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional sanitario. Se debe administrar glucosa intravenosa, si el paciente no responde al glucagón en 10-15 minutos. Se recomienda la administración de carbohidratos orales al paciente una vez recuperada la consciencia, a fin de prevenir una recaída.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
5.1 Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en diabetes. Insulinas y análogos de acción prolongada para inyección. Código ATC: A10AE06.

Mecanismo de acción

La insulina degludec se une específicamente al receptor de insulina humana y produce los mismos efectos farmacológicos que esta.

El efecto hipoglucemiante de la insulina se debe a que facilita la absorción de la glucosa al unirse a los receptores de insulina en las células musculares y adiposas, y a que inhibe al mismo tiempo la producción hepática de glucosa.

Efectos farmacodinámicos

Tresiba® es una insulina basal que forma multihexámeros solubles cuando se inyecta por vía subcutánea, dando lugar a la formación de un depósito desde el que se absorbe a la circulación de forma continuada y lenta, produciendo el efecto hipoglucemiante plano y estable de Tresiba® (ver figura 1). A lo largo de un periodo de 24 horas con el tratamiento de una vez al día, el efecto hipoglucemiante de Tresiba®, a diferencia del de la insulina glargina, se distribuyó uniformemente entre las primeras y las segundas 12 horas ($AUC_{GIR,0-12h,SS}/AUC_{GIR,total,SS}$ = 0,5).

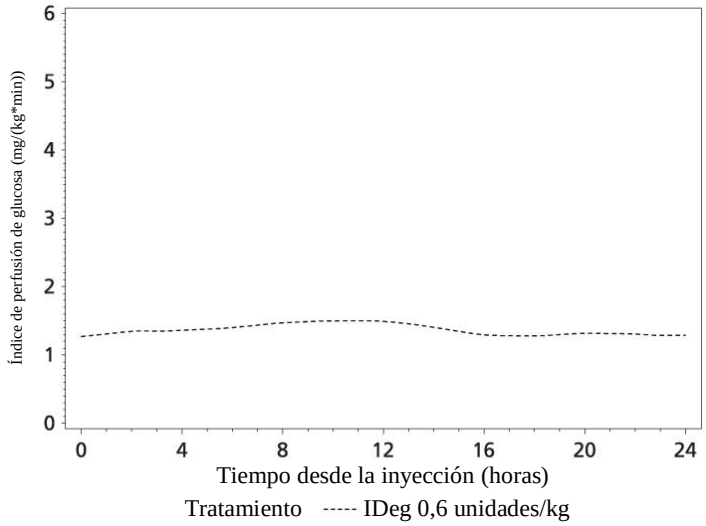


Figura 1 Perfil del índice de perfusión de glucosa, estado estacionario suavizado - Perfil medio 0-24 horas - IDeg 100 unidades/ml 0,6 unidades/kg - Ensayo 1987

La duración de la acción de Tresiba® es superior a 42 horas dentro del rango de dosis terapéutico.

Este efecto se estabiliza 2–3 días después de la administración de la dosis.

La acción hipoglucemiante de la insulina degludec en estado estacionario muestra una variabilidad día a día cuatro veces más baja en términos de Coeficientes de Variación (CV) del efecto hipoglucemiante durante 0-24 horas ($AUC_{GIR,t,SS}$) y 2–24 horas ($AUC_{GIR2-24h,SS}$) que la insulina glargina, ver tabla 1.

Tabla 1 Variabilidad día a día intraindividual en el efecto hipoglucemiante de Tresiba® e insulina glargina en estado estacionario en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

	Insulina degludec (N26) (CV%)	Insulina glargina (100 unidades/ml) (N27) (CV%)
Variabilidad día a día en el efecto hipoglucemiante durante un intervalo de dosificación ($AUC_{GIR,t,SS}$)	20	82
Variabilidad día a día en el efecto hipoglucemiante	22	92

de 2 a 24 horas ($AUC_{GIR2-24h,SS}$)		

CV: coeficiente de variación intraindividual en %
SS: estado estacionario
$AUC_{GIR,2-24h}$: efecto metabólico en las últimas 22 horas de intervalo de dosificación (es decir, no influido por insulina i.v. durante el periodo de preinclusión con clamp).

El efecto hipoglucemiante total de Tresiba® aumenta en proporción lineal al aumento de la dosis.

No hay diferencia clínicamente significativa en la farmacodinámica de este medicamento entre pacientes de edad avanzada y pacientes adultos más jóvenes.

Eficacia clínica y seguridad
Se realizaron once estudios clínicos multinacionales de 26 o 52 semanas de duración como ensayos "treat-to-target", aleatorizados, controlados, paralelos y abiertos en los que se administró Tresiba® a 4.275 pacientes (1.102 con diabetes mellitus tipo 1 y 3.173 con diabetes mellitus tipo 2).

En los ensayos abiertos el efecto de Tresiba® se comprobó en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (tabla 3), en pacientes sin tratamiento previo de insulina (inicio de insulina en diabetes mellitus tipo 2, tabla 4) y en pacientes que recibieron insulina previamente (intensificación de insulina en diabetes mellitus tipo 2, tabla 5) con un horario de administración tanto fijo como flexible (tabla 6). Se confirmó la no inferioridad de la reducción de HbA_{1c}, desde el valor inicial hasta el final del ensayo, en todos los ensayos con respecto a todos los comparadores (insulina detemir e insulina glargina [100 unidades/ml]). Mientras que las mejoras en HbA_{1c} no fueron inferiores en comparación con otras insulinas, respecto a la sitagliptina, Tresiba® fue significativamente superior desde el punto de vista estadístico en la reducción de HbA_{1c} (tabla 5).

En un metaanálisis planificado de forma prospectiva en siete ensayos abiertos "treat-to-target" confirmatorios en pacientes con diabetes mellitus tipos 1 y 2, Tresiba® fue superior en términos de un menor número de episodios de hipoglucemia confirmada surgidos durante el tratamiento (impulsado por un beneficio en la diabetes mellitus tipo 2; ver tabla 2) y de episodios de hipoglucemia nocturna confirmada en comparación con la insulina glargina (100 unidades/ml) (administrada según ficha técnica). La reducción de hipoglucemia se logró con un nivel de GPA medio inferior con Tresiba® en comparación con insulina glargina.

Tabla 2 Resultados del metaanálisis de hipoglucemia

	Hipoglucemia confirmada[a]	
Índice de riesgo estimado (insulina degludec/insulina glargina)	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*
Terapia solo basal en pacientes sin tratamiento previo de insulina	0,83*	0,64*

*Estadísticamente significativo [a] La hipoglucemia 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. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m. [b] Episodios desde la semana 16.

No se produce un desarrollo clínicamente significativo de anticuerpos anti-insulina tras el tratamiento prolongado con Tresiba®.

Tabla 3 Resultados de los 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} (%)				
Final del ensayo	7,3	7,3	7,3	7,3
Cambio medio	-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)				
Final del ensayo	7,8	8,3	7,3	8,9
Cambio medio	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	Diferencia: -0,33 [-1,03; 0,36]		*Diferencia: -1,66 [-2,37; -0,95]*	
Índice de hipoglucemia (por paciente y año de exposición)				
Grave	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
	Índice: 0,75 [0,59; 0,96]		*Índice: 0,66 [0,49; 0,88]*	

[1] En una pauta diaria + insulina aspart para cubrir las necesidades de insulina durante las comidas

[2] La hipoglucemia 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. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m.

Tabla 4 Resultados de los ensayos clínicos abiertos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento previo de insulina (inicio 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} (%)				
Final del ensayo	7,1	7,0	7,0	6,9
Cambio medio	-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)				
Final del ensayo	5,9	6,4	5,9	6,3
Cambio medio	-3,76	-3,30	-3,70	-3,38
	Diferencia: -0,43 [-0,74;-0,13]		*Diferencia: -0,42 [-0,78;-0,06]*	
Indice de hipoglucemia (por paciente y año de exposición)				
Grave	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]*	

1 Una pauta diaria + metformina ± inhibidor de DPP-4,
[2] La hipoglucemia 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. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m.

Tabla 5 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 de 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} (%)				
Final del ensayo	7,1	7,1	7,2	7,7
Cambio medio	-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)				
Final del ensayo	6,8	7,1	6,2	8,5
Cambio medio	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	Diferencia: -0,29 [-0,65; 0,06]		*Diferencia: -2,17 [-2,59;-1,74]*	
Indice de hipoglucemia (por paciente y año de exposición)				
Hipoglucemia grave	0,06	0,05	0,01	0
Confirmada[3]	11,09	13,63	3,07	1,26
	Índice: 0,82 [0,69; 0,99]		*Índice: 3,81 [2,40; 6,05]*	
Nocturna confirmada[3]	1,39	1,84	0,52	0,30
	Índice: 0,75 [0,58; 0,99]		*Índice:1,93 [0,90; 4,10]*	

[1] Una pauta diaria + insulina asparta para cubrir las necesidades de insulina durante las comidas ± metformina ± pioglitazona.
[2] Una pauta diaria ± metformina SU/glinida ± pioglitazona
[3] La hipoglucemia 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. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m.

Tabla 6 Resultados de un ensayo clínico abierto con horario de administración flexible de Tresiba® en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

	26 semanas de tratamiento		
	Tresiba®[1]	**Tresiba® Flex[2]**	**Insulina glargina(100 unidades/ml)[3]**
N	**228**	**229**	**230**
HbA_{1c} (%)			
Final del ensayo	7,3	7,2	7,1
Cambio medio	-1,07	-1,28	-1,26
	Diferencia: -0,13 [-0,29; 0,03][5]	*Diferencia: 0,04 [-0,12; 0,20]*	
GPA (mmol/l)			
Final del ensayo	5,8	5,8	6,2
Cambio medio desde valor inicial	-2,91	-3,15	-2,78

	Diferencia: -0,05 [-0,45; 0,35][5]		*Diferencia: -0,42 [-0,82; -0,02]*	
Indice de hipoglucemia (por paciente y año de exposición)				
Grave	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]*	

[1] Una pauta diaria (con la comida nocturna principal) + uno o dos de los siguientes agentes antidiabéticos orales: SU, metformina o inhibidor de DPP-4.
[2] Una pauta diaria flexible (intervalos de aproximadamente 8-40 horas entre dosis) + uno o dos de los siguientes agentes antidiabéticos orales: SU, metformina o inhibidor de DPP-4.
[3] Una pauta diaria + uno o dos de los siguientes agentes antidiabéticos orales: SU, metformina o inhibidor de DPP-4.
[4] La hipoglucemia 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. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m.
[5] La diferencia es para Tresiba® Flex – Tresiba®
[6] El índice es para Tresiba® Flex/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%. El resto de pacientes continuaron en un ensayo abierto de 26 semanas y fueron aleatorizados para añadir a su tratamiento o liraglutida o una dosis única de insulina aspart (con la comida principal). En el grupo de insulina degludec + liraglutida, la dosis de insulina se redujo un 20% para minimizar el riesgo de hipoglucemia. La adición de liraglutida resultó en una mayor reducción, de forma estadísticamente significativa, de la HbA_{1c} (-0,73% para liraglutida frente a -0,40% para el comparador, en términos estimados) y del peso corporal (-3,03 frente a 0,72 kg, en términos estimados). La tasa de episodios de hipoglucemia (por paciente/año de exposición) fue menor, de forma estadísticamente significativa, cuando se añadió liraglutida en comparación con la adición de una dosis única de insulina aspart (1,0 frente a 8,15; razón: 0,13; IC 95%: 0,08 a 0,21).

Además, se realizaron dos ensayos clínicos "treat-to-target" de 64 semanas de duración, controlados, doble ciegos, aleatorizados y cruzados, en pacientes con al menos un factor de riesgo para hipoglucemia y con diabetes mellitus tipo 1 (501 pacientes) o diabetes mellitus tipo 2 (721 pacientes).
Los pacientes fueron asignados al azar a Tresiba® o insulina glargina (100 unidades/ml) y seguidamente se cruzaron. Los ensayos evaluaban el índice de hipoglucemia con el tratamiento con Tresiba® comparado con insulina glargina (100 unidades/ml) (ver tabla 7).

Tabla 7 Resultados de ensayos clínicos doble ciego, cruzados en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2

	Diabetes mellitus tipo 1		**Diabetes mellitus tipo 2**	
	Tresiba®[1]	**Insulina glargina (100 units/mL)[1]**	**Tresiba®[2]**	**Insulina glargina (100 units/mL)[2]**
N	**501**		**721**	
HbA1c (%)				
Valor inicial	7,6		7,6	
Final del tratamiento	6,9	6,9	7,1	7,0

GPA (mmol/L)				
Valor inicial	9,4		7,6	
Final del tratamiento	7,5	8,4	6,0	6,1
Índice de hipoglucemia grave[3]				
Periodo de mantenimiento[4]	0,69	0,92	0,05	0,09
	Ratio: 0,65 [0,48; 0,89]		*Ratio: 0,54 [0,21;1,42]*	
Índice de gravedad o hipoglucemia sintomática confirmada por BG[3,5]				
Periodo de mantenimiento[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 gravedad o hipoglucemia nocturna sintomática confirmada por BG[3.5]				
Periodo de mantenimiento[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 una pauta diaria + insulina aspart para cubrir las necesidades de insulina durante las comidas

[2] En una pauta diaria ± ADOs (cualquier combinación de metformina, inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4, inhibidor alfa-glucosidasa, tiazolidindionas e inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2)

[3] Por paciente/año de exposición

[4] Episodios desde la semana 16 en cada periodo de tratamiento

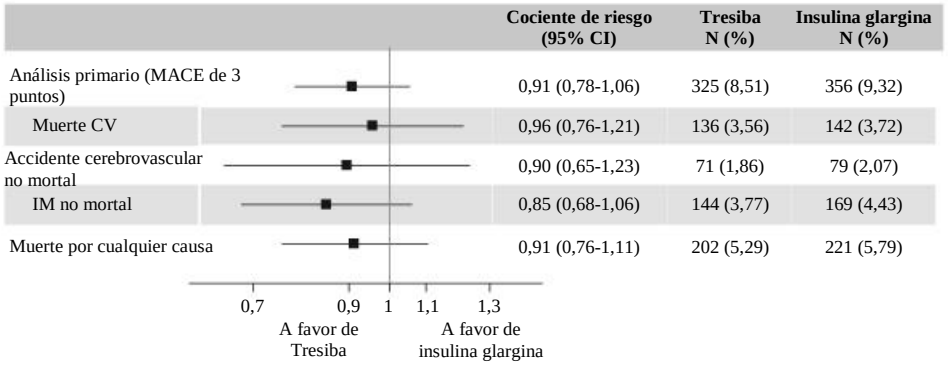
[5] La hipoglucemia sintomática confirmada por glucosa en sangre (BG, por sus siglas en inglés) se definió como los episodios confirmados por una glucosa en plasma menor de 3,1 mmol/L, con síntomas compatibles con hipoglucemia La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la media noche 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 preespecificado 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 hipoglucemia grave.
La tasa de hipoglucemia nocturna grave fue significativamente menor para Tresiba® en comparación con insulina glargina (Tabla 8).

Tabla 8 Resultados de DEVOTE

	Tresiba®[1]	**Insulina glargina (100 unidades/ml)1**
N	3.818	3.819
Tasa de hipoglucemia (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 hipoglucemia (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 hipoglucemia nocturna grave se definió como episodios entre la medianoche y las 6 de la mañana.

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Tresiba® en:

- Neonatos y bebés desde el nacimiento hasta menos de 12 meses de edad con diabetes mellitus tipo 1 y niños desde el nacimiento hasta menos de 10 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 sobre la base de que la enfermedad o problema para el que está previsto el medicamento específico no se da en el subconjunto pediátrico especificado (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la 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 frente al 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 hipoglucemia grave (definición ISPAD; 0,51 frente a 0,33), hipoglucemia confirmada (57,71 frente a 54,05) e hipoglucemia nocturna confirmada (6,03 frente a 7,60), fueron comparables con Tresiba® e insulina detemir. En ambos grupos de tratamiento, los niños de 6 a 11 años tuvieron una tasa de hipoglucemia confirmada numéricamente mayor que en los otros grupos de edad. En el grupo de Tresiba®, se observó una tasa de hipoglucemia grave numéricamente mayor en niños de 6 a 11 años. La tasa de episodios de hiperglucemia con cetosis fue significativamente menor para Tresiba® en comparación con insulina detemir, 0,68 y 1,09 respectivamente. No se identificaron problemas de seguridad con

Tresiba® con respecto a los acontecimientos adversos y los parámetros de seguridad estándar. 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Tras la inyección subcutánea, se forman multihexámeros solubles y estables que crean un depósito de insulina en el tejido subcutáneo. Los monómeros de insulina degludec se separan gradualmente de los multihexámeros, dando como resultado un paso lento y continuo de insulina degludec a la circulación.

La concentración en suero en estado estacionario se alcanza a los 2–3 días de la administración diaria de Tresiba®.

A lo largo de un periodo de 24 horas con el tratamiento de una vez al día, la exposición de la insulina degludec se distribuyó uniformemente entre las primeras y las segundas 12 horas. La proporción entre $AUC_{GIR,0\text{-}12h,SS}$ y $AUC_{GIR,t,SS}$ fue del 0,5.

Distribución
La afinidad de la insulina degludec con la albúmina en suero corresponde a una unión con proteínas plasmáticas de > 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 después de la administración subcutánea de Tresiba® está determinada por la velocidad de absorción desde el tejido subcutáneo. La vida media de Tresiba® es aproximadamente de 25 horas, con independencia de la dosis.

Linealidad
La proporcionalidad de la dosis en la exposición total se observa tras la administración subcutánea dentro del rango de dosis terapéutico.

Sexo
No hay diferencias entre sexos en cuanto a las propiedades farmacocinéticas de este medicamento.

Edad avanzada, raza, insuficiencia renal y hepática
No hay diferencias en la farmacocinética de la insulina degludec entre pacientes de edad avanzada y adultos más jóvenes, entre razas o entre sujetos sanos y pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica
Las propiedades farmacocinéticas de la insulina degludec en niños (1-11 años) y adolescentes (12- 18 años) en estado estacionario, fueron comparables con las de los adultos con diabetes mellitus tipo 1.
La exposición total tras una sola dosis fue, sin embargo, más alta en niños y adolescentes que en adultos con diabetes mellitus tipo 1.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos de seguridad para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

La relación entre la potencia mitógena y la potencia metabólica de la insulina degludec es comparable a la de la insulina humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes
Glicerol
Metacresol
Fenol
Acetato de zinc
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Agua para inyecciones

6.2 Incompatibilidades
Este medicamento no debe mezclarse con ningún otro.

Las sustancias añadidas a Tresiba® pueden provocar la degradación de la insulina degludec.

Tresiba® no se debe añadir a los fluidos de perfusión.

6.3 Periodo de validez
30 meses.

Tresiba® 100 unidades/ml solución inyectable
Una vez abierto o si se lleva como repuesto, el medicamento se puede conservar durante un máximo de 8 semanas. No conservar a temperatura superior a 30°C. Se puede conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar el dispositivo con la tapa puesta para protegerla de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación
Tresiba® 100 unidades/ml solución inyectable
Antes del primer uso:
Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.
Mantener alejado del congelador.
Conservar el dispositivo con la tapa puesta para protegerla de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase
Tresiba® 100 unidades/ml solución inyectable
3 ml de solución en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (halobutilo) y un tapón (halobutilo/poliisopreno) contenido en un dispositivo prellenado multidosis desechable de polipropileno.

Tamaños de envase de 1 (con o sin agujas), 5 (sin agujas) y envase múltiple con 10 dispositivos prellenados (2 envases de 5) (sin agujas).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

Si Tresiba® se 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.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Para ver instrucciones de uso detalladas, consulte el prospecto.

Tresiba® 100 unidades/ml solución inyectable
El cartonaje y la etiqueta de Tresiba® 100 unidades/ml son verde claro.
El dispositivo prellenado (FlexTouch®) está diseñada para ser utilizada con agujas NovoFine®/NovoTwist® de hasta 8 mm de longitud.
Administra 1–80 unidades en incrementos de 1 unidad. Deben seguirse las instrucciones detalladas que acompañan al dispositivo prellenado.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

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

© 2017
Novo Nordisk A/S

Instrucciones de uso de Tresiba® 100 unidades/ml solución inyectable en dispositivo prellenado (FlexTouch®)

Lea atentamente estas instrucciones antes de utilizar su dispositivo prellenado FlexTouch®. Si no sigue las instrucciones cuidadosamente, puede administrarse muy poca o demasiada insulina, lo cual podría producir un nivel de azúcar en sangre demasiado alto o demasiado bajo.

No utilice el dispositivo sin haber recibido la formación adecuada de su médico o enfermero.
Empiece comprobando el dispositivo para **asegurarse de que contiene Tresiba® 100 unidades/ml** y después observe las ilustraciones para familiarizarse con las distintas partes del dispositivo y la aguja.

Si es usted invidente o tiene visión reducida y no puede leer el contador de dosis del dispositivo, no utilice este dispositivo sin ayuda. Busque la ayuda de una persona que vea bien y esté formada en el uso del dispositivo prellenado FlexTouch®.

Su dispositivo es un dispositivo prellenado dosificador de insulina que contiene 300 unidades de insulina.
Puede seleccionar un **máximo de 80 unidades por administración, en incrementos de 1 unidad.** El dispositivo está diseñado para ser utilizado con agujas desechables NovoTwist® o NovoFine® de hasta 8 mm de longitud de un solo uso.

⚠ **Información importante**
Preste especial atención a estas notas porque son importantes para el uso correcto de del dispositivo.

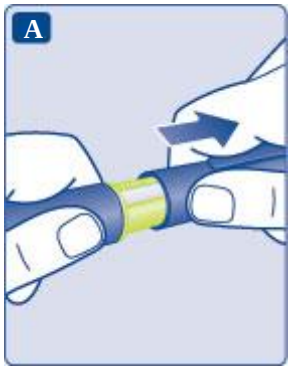
Tresiba dispositivo prellenado y aguja (ejemplo) (FlexTouch)



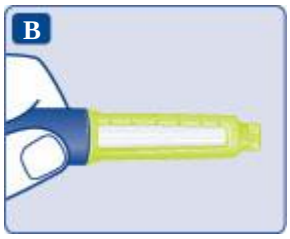
1 Preparación del dispositivo

- **Compruebe el nombre y la concentración en la etiqueta** de su dispositivo para asegurarse de que contiene Tresiba® 100 unidades/ml. Esto es especialmente importante si utiliza más de un tipo de insulina. Si utiliza un tipo de insulina equivocado, su nivel de azúcar en sangre puede llegar a ser demasiado alto o demasiado bajo.

- **Retire la tapa del dispositivo.**



- **Compruebe que la insulina del dispositivo tiene un aspecto transparente** e incoloro.
  Mire a través de la ventana de insulina. Si la insulina tiene un aspecto turbio, no utilice el dispositivo.



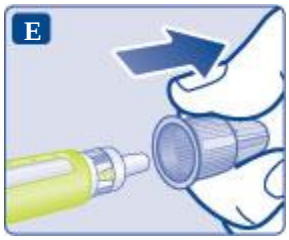
- **Coja una aguja nueva** y retire la lengüeta de papel.



- **Coloque la aguja recta en el dispositivo. Enrósquela hasta que quede apretada.**

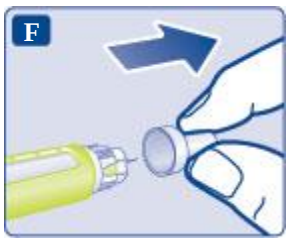


- **Retire la tapa exterior de la aguja y guárdelo para más tarde.** Lo necesitará después de la inyección para retirar la aguja del dispositivo de forma correcta.



- **Retire la tapa interior de la aguja y tírelo.** Si intenta volver a colocarlo, puede pincharse accidentalmente con la aguja.

  Puede aparecer una gota de insulina en la punta de la aguja. Esto es normal, pero a pesar de ello debe comprobar el flujo de insulina.



⚠ **Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección.**
Así se reduce el riesgo de contaminación, infección, pérdida de insulina, que las agujas se atasquen y de que se administren dosificaciones inexactas.

⚠ **Nunca utilice agujas dobladas o dañadas.**

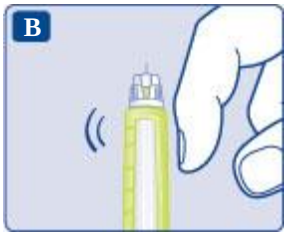
2 Comprobación del flujo de insulina

- **Compruebe siempre el flujo de insulina antes de empezar.**
  Esto ayudará a asegurar que reciba la dosis de insulina completa.

- Gire el selector de dosis hasta **seleccionar 2 unidades. Asegúrese de que aparezca un 2 en el contador de dosis.**



- Sujete el dispositivo con la aguja hacia arriba.
  Golpee suavemente la parte superior del dispositivo unas cuantas veces para que suban las posibles burbujas de aire.



- **Presione y mantenga presionado el pulsador** hasta que el contador de dosis vuelva a 0.
  El 0 debe quedar alineado con el marcador de dosis.
  Debe aparecer una gota de insulina en la punta de la aguja.



Puede que una pequeña burbuja de aire se quede en la punta de la aguja, pero no se inyectará.

Si no aparece una gota, repita los pasos del **2A** al **2C** hasta 6 veces. Si sigue sin aparecer una gota, cambie la aguja y repita los pasos del **2A** al **2C** una vez más.

Si, a pesar de todo, no aparece una gota de insulina, deseche el dispositivo y utilice una nueva.

⚠ **Asegúrese siempre de que aparezca una gota** en la punta de la aguja antes de inyectarse. Así se asegura de que la insulina fluye.

Si no aparece una gota, **no** se inyectará insulina, aunque el contador de dosis se mueva. Esto puede indicar que la aguja está bloqueada o dañada.

⚠ **Compruebe siempre el flujo antes de inyectarse**. Si no comprueba el flujo, podría recibir una cantidad de insulina insuficiente o incluso inexistente. Esto podría producir un nivel de azúcar en sangre demasiado alto.

3 Selección de la dosis

- **Compruebe que el contador de dosis muestra 0 antes de empezar.**
  El 0 debe quedar alineado con el marcador de dosis.

- **Gire el selector de dosis para seleccionar la dosis que necesite,** siguiendo las instrucciones de su médico o enfermero.

Si ha seleccionado una dosis incorrecta, puede girar el selector de dosis hacia delante o hacia atrás hasta seleccionar la dosis correcta.

El dispositivo puede seleccionar hasta un máximo de 80 unidades.



El selector de dosis cambia el número de unidades. Solamente el contador de dosis y el marcador de dosis muestran cuántas unidades ha seleccionado en cada administración.

Puede seleccionar 80 unidades en cada administración como máximo. Cuando el dispositivo contiene menos de 80 dosis, el contador de dosis se detiene cuando llega al número de unidades que quedan.

El selector de dosis hace clic de forma diferente cuando se gira hacia delante, hacia atrás o se pasa del número de unidades que quedan. No cuente los clics del dispositivo.

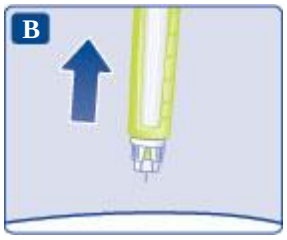
⚠ **Antes de inyectarse la insulina, utilice siempre el contador de dosis y el marcador de dosis para ver cuántas unidades ha seleccionado.**
No cuente los clics del dispositivo. Si selecciona una dosis incorrecta y se la inyecta, su nivel de azúcar en sangre puede llegar a ser demasiado alto o demasiado bajo.
No utilice la escala de insulina, ya que solo muestra la cantidad aproximada de insulina que queda en el dispositivo.

4 Inyección de la dosis

- **Inserte la aguja bajo la piel** tal como le ha enseñado su médico o enfermero.
- **Compruebe que puede ver el contador de dosis.**
  No toque el contador de dosis con los dedos. Esto podría interrumpir la inyección.
- **Presione y mantenga presionado el botón de dosis hasta que el contador de dosis vuelva a 0.**
  El 0 debe quedar alineado con el marcador de dosis.
  En ese momento puede que oiga o sienta un clic.
- **Mantenga la aguja bajo la piel durante al menos 6 segundos** para asegurarse de que se ha administrado la dosis completa.



- **Manteniendo la aguja y el dispositivo rectos, retírelas de la piel.**
  Si aparece sangre en el lugar de inyección, presione ligeramente con un algodón. No frote la zona.

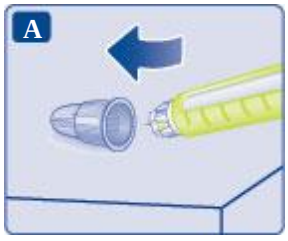


Puede aparecer una gota de insulina en la punta de la aguja después de la inyección. Esto es normal y no afecta a la dosis.

⚠ **Observe siempre el contador de dosis para saber cuántas unidades inyecta.**
El contador de dosis muestra el número exacto de unidades. No cuente los clics del dispositivo.
Presione y mantenga presionado el botón de dosis hasta que el contador de dosis vuelva a 0 después de la inyección. Si el contador de dosis se detiene antes de llegar a 0, no se ha administrado la dosis completa, lo que podría resultar en un nivel de azúcar en sangre demasiado alto.

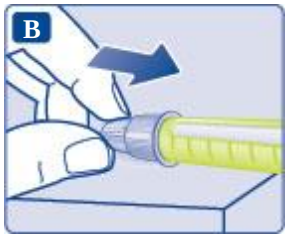
5 Después de la inyección

- **Introduzca la punta de la aguja en su tapa exterior,** colocado sobre una superficie plana, sin tocar la aguja ni la tapa exterior de la aguja.

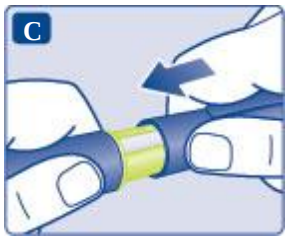


- Cuando la aguja esté cubierta, **presione completamente y con cuidado la tapa exterior.**

- **Desenrosque la aguja** y deséchela con cuidado.



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



Deseche siempre la aguja después de cada inyección en un contenedor de objetos punzantes apropiado. Así se reduce el riesgo de contaminación, infección, pérdida de insulina, que las agujas se atasquen y de que se administren dosificaciones inexactas. Si la aguja está atascada, **no** se inyectará insulina.

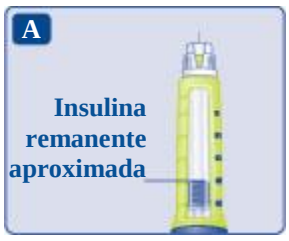
Cuando el dispositivo esté vacío, tírela **sin** la aguja puesta, siguiendo las instrucciones de su médico, enfermero, farmacéutico o de las autoridades locales. No tire la aguja usada a la basura doméstica.

⚠ **Nunca intente volver a colocar la tapa interior de la aguja.** Podría pincharse con ella.

⚠ **Retire siempre la aguja después de cada inyección** y guarde su dispositivo sin la aguja puesta.
Así se reduce el riesgo de contaminación, infección, pérdida de insulina, que las agujas se atasquen y de que se administren dosificaciones inexactas.

6 ¿Cuánta insulina queda?

- La **escala de insulina** muestra la cantidad **aproximada** de insulina que queda en el dispositivo.



- **Para saber cuánta insulina queda exactamente,** utilice 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 indica la cantidad de unidades que quedan en el dispositivo.



- Gire el selector de dosis hacia atrás hasta que el contador de dosis muestre 0.

- Si necesita más insulina de las unidades que quedan en el dispositivo, puede dividir la dosis entre dos dispositivos.

⚠ **Tenga mucho cuidado de hacer el cálculo correctamente si divide su dosis.**
Si no está seguro, inyéctese la dosis completa con un dispositivo nuevo. Si divide incorrectamente la dosis, se inyectará muy poca o demasiada insulina, lo cual puede producir un nivel de azúcar en sangre demasiado alto o demasiado bajo.

⚠ **Más información importante**

- **Lleve siempre el dispositivo consigo.**

- **Lleve siempre un dispositivo de repuesto y agujas nuevas** consigo, en caso de pérdida o rotura.

- Mantenga siempre el dispositivo y las agujas **fuera de la vista y del alcance de otras personas,** especialmente de los niños.

- **Nunca comparta** el dispositivo o las agujas con otras personas. Esto podría producir infecciones.

- **Nunca comparta** el dispositivo con otras personas. Su medicamento podría ser perjudicial para la salud de estas.

- Las personas que atienden a los pacientes deben **tener mucho cuidado cuando manejen agujas usadas** para reducir el riesgo de pinchazos accidentales e infecciones.

Cuidados del dispositivo

Trate su dispositivo con cuidado. El manejo brusco o el mal uso pueden causar una dosificación inexacta, lo que puede producir un nivel de azúcar en sangre demasiado alto o demasiado bajo.

- **No deje el dispositivo en el coche** ni en otro lugar donde pueda calentarse o enfriarse en exceso.

- **No exponga el dispositivo al polvo, la suciedad o líquidos.**

- **No lave, ponga a remojo ni lubrique el dispositivo.** Si es necesario, límpiela con un paño humedecido con un detergente suave.

- **Procure que el dispositivo no se caiga** ni golpee contra superficies duras.

- Si se le cae el dispositivo o sospecha que pueda tener un problema, coloque una aguja nueva y compruebe el flujo de insulina antes de inyectarse.

- **No intente rellenar el dispositivo.** Una vez vacía, se debe desechar.

- **No intente reparar el dispositivo** ni desmontarla.