ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tresiba 100 unidades/mL solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL de solução contém 100 unidades de insulina degludec* (equivalentes a 3,66 mg de insulina degludec).

Uma caneta pré-cheia contém 300 unidades de insulina degludec em 3 mL de solução.

*Produzida em *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável. (FlexTouch).

Solução límpida, incolor, neutra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças a partir de 1 ano de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tresiba é uma insulina basal para administração subcutânea uma vez ao dia, a qualquer hora do dia, preferencialmente à mesma hora todos os dias.

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

Nos doentes com diabetes mellitus tipo 2, Tresiba pode ser administrado isoladamente ou em qualquer associação com medicamentos antidiabéticos orais, agonistas dos recetores GLP-1 e insulina em bólus (ver secção 5.1).

No caso de diabetes mellitus tipo 1, Tresiba tem de ser associado à insulina de ação curta/rápida, de modo a suprir as necessidades de insulina às refeições.

A administração de Tresiba deve ser efetuada de acordo com as necessidades individuais do doente. É recomendado otimizar o controlo glicémico através do ajuste das doses com base na glucose plasmática em jejum.

Tal como acontece com todas as insulinas, pode ser necessário um ajuste da dose se os doentes aumentarem a atividade física, alterarem a sua dieta habitual ou durante uma doença concomitante.

Tresiba 100 unidades/mL e Tresiba 200 unidades/mL

Tresiba está disponível em duas concentrações. Em ambas, a dose necessária é marcada em unidades. Contudo, os aumentos de dose diferem entre as duas concentrações de Tresiba.

- Com Tresiba 100 unidades/mL, pode administrar-se uma dose de 1-80 unidades por injeção, com aumentos de 1 unidade.
- Com Tresiba 200 unidades/mL, pode administrar-se uma dose de 2-160 unidades por injeção, com aumentos de 2 unidades. A dose é fornecida em metade do volume das insulinas basais de 100 unidades/mL.

O seletor de dose mostra o número de unidades, independentemente da concentração, e **não** deve ser efetuada qualquer conversão de dose ao transferir o doente para uma nova concentração.

Flexibilidade na hora de administração

Nos casos em que não seja possível a administração à mesma hora do dia, Tresiba permite flexibilidade na hora de administração da insulina (ver secção 5.1). É necessário garantir sempre um mínimo de 8 horas entre injeções.
Os doentes que se esqueçam de administrar uma dose são aconselhados a tomá-la logo que se apercebam de tal e a retomarem, posteriormente, a sua posologia habitual de uma vez ao dia.

Início da terapêutica

Doentes com diabetes mellitus tipo 2
A dose diária inicial recomendada é de 10 unidades, seguida de ajustes da posologia a nível individual.

Doentes com diabetes mellitus tipo 1
Tresiba deve ser utilizado uma vez ao dia com insulina prandial e requer ajustes subsequentes da posologia a nível individual.

Transferência de outras insulinas

Recomenda-se uma monitorização cuidadosa da glucose durante a transferência e nas semanas seguintes de utilização. Poderá ser necessário ajustar as doses e a hora de administração de insulinas de ação rápida ou de ação curta simultâneas ou de outros tratamentos antidiabéticos concomitantes.

Doentes com diabetes mellitus tipo 2
Nos doentes com diabetes tipo 2 com terapêutica de insulina basal, basal-bólus, pré-misturada ou misturada pelo doente, a alteração de insulina basal para Tresiba pode ser efetuada unidade a unidade com base na dose de insulina basal anterior, seguindo-se os ajustes da posologia a nível individual.

Doentes com diabetes mellitus tipo 1
Na maior parte dos doentes com diabetes tipo 1, a alteração de insulina basal para Tresiba pode ser efetuada unidade a unidade com base na dose de insulina basal anterior, com ajustes subsequentes da posologia a nível individual. Nos doentes com diabetes tipo 1 que efetuem a transferência de insulina basal duas vezes ao dia ou com HbA_{1c} < 8,0% no momento da transferência, a dose de Tresiba tem de ser determinada a nível individual. Deverá ser considerada a redução da dose, seguida do ajuste na dose individual, com base na resposta glicémica.

Utilização de Tresiba em combinação com agonistas dos recetores GLP-1 em doentes com diabetes mellitus tipo 2

Quando Tresiba é adicionado a agonistas dos recetores GLP-1, a dose inicial diária recomendada é de 10 unidades, seguida de ajustes de dose individuais.

Quando os agonistas dos recetores GLP-1 são adicionados a Tresiba, é recomendada a redução da dose de Tresiba em 20%, para minimizar o risco de hipoglicemia. Posteriormente, a dose deverá ser ajustada individualmente.

Populações especiais

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Tresiba pode ser usado nos doentes idosos. Deverá intensificar-se a monitorização da glucose e ajustar-se a dose de insulina a nível individual (ver secção 5.2).

Compromisso renal e hepático

Tresiba pode ser usado nos doentes com compromisso renal e hepático. Deverá intensificar-se a monitorização da glucose e ajustar-se a dose de insulina a nível individual (ver secção 5.2).

População pediátrica

Tresiba pode ser usado em adolescentes e crianças a partir de 1 ano de idade (ver secção 5.1). Aquando da transferência da insulina basal para Tresiba, deve ser considerada a redução da dose de insulina basal e em bolus a nível individual, de forma a minimizar o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4).

Modo de administração

Tresiba destina-se a ser administrado somente por via subcutânea.

Tresiba não pode ser administrado por via intravenosa, uma vez que pode originar uma hipoglicemia grave.
Tresiba não pode ser administrado por via intramuscular, uma vez que pode alterar a absorção.
Tresiba não pode ser utilizado em bombas de perfusão de insulina.

Tresiba é administrado por via subcutânea através de injeção na coxa, na parte superior do braço ou na parede abdominal. Os locais de injeção deverão ser sempre alternados dentro da mesma área, para reduzir o risco de lipodistrofia.

Tresiba é fornecido numa caneta pré-cheia (FlexTouch) concebida para ser utilizada com as agulhas para injeção NovoFine ou NovoTwist. A caneta pré-cheia de 100 unidades/mL administra 1-80 unidades com aumentos de 1 unidade.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipoglicemia

A omissão de uma refeição ou a realização de exercício físico vigoroso não planeado podem conduzir a hipoglicemia.

Pode ocorrer um episódio de hipoglicemia se a dose de insulina for demasiado elevada em relação às necessidades de insulina (ver secções 4.5, 4.8 e 4.9).
Nas crianças deve haver o cuidado de conciliar as doses de insulina (especialmente em regimes basal bolus) com a ingestão de comida e as atividades físicas, de forma a minimizar o risco de hipoglicemia.

Os doentes que registam uma melhoria significativa no controlo da glicemia (por exemplo pela

terapêutica intensiva de insulina) podem sentir uma mudança nos sintomas habituais de aviso de hipoglicemia, pelo que têm de ser devidamente prevenidos. Os sintomas de aviso habituais podem desaparecer em doentes com diabetes de longa duração.

As doenças concomitantes, especialmente infeções e estados febris, normalmente aumentam as necessidades de insulina do doente. As doenças concomitantes do rim, fígado ou que afetem as glândulas suprarrenais, pituitária ou tiróidea, podem requerer alterações da dose de insulina.

Tal como acontece com outras insulinas basais, o efeito prolongado de Tresiba poderá retardar a recuperação de um episódio de hipoglicemia.

Hiperglicemia

É recomendada a administração de insulina de ação rápida em episódios de hiperglicemia grave.

Uma dose inadequada e/ou a descontinuação do tratamento, em doentes que necessitem de insulina, pode conduzir a hiperglicemia e cetoacidose diabética. Além disso, as doenças concomitantes, especialmente as infeções, podem conduzir a hiperglicemia e, consequentemente, aumentar as necessidades de insulina.

Habitualmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia surgem de forma gradual, ao longo de um período de horas ou dias. Incluem sede, aumento da frequência urinária, náuseas, vómitos, sonolência, pele seca com vermelhidão, boca seca, perda de apetite, bem como hálito cetónico. Na diabetes mellitus tipo 1, os episódios hiperglicémicos não tratados podem conduzir, eventualmente, a uma cetoacidose diabética, que é potencialmente letal.

Transferência de outras insulinas

A transferência de um doente para outro tipo, marca ou fabricante de insulina tem de ser efetuada sob supervisão médica e pode resultar numa necessidade de alteração da posologia.

Associação de pioglitazona com insulinas

Foram comunicados casos de insuficiência cardíaca quando a pioglitazona foi utilizada em associação com a insulina, especialmente em doentes com fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Esta situação deverá ser tida em conta quando o tratamento com a associação de pioglitazona com Tresiba for considerado. Se esta associação for usada, os doentes devem ser vigiados relativamente a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso e edema. A pioglitazona deve ser descontinuada caso ocorra qualquer deterioração dos sintomas cardíacos.

Distúrbios oculares

A intensificação da terapêutica com insulina com uma melhoria súbita do controlo glicémico pode estar associada a um agravamento temporário da retinopatia diabética, ao passo que o bom controlo glicémico prolongado diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

Evitar erros na utilização do medicamento

Os doentes devem receber instruções no sentido de verificar sempre o rótulo da insulina antes de cada injeção, de modo a evitar trocas acidentais entre as duas concentrações de Tresiba e outras insulinas.

Os doentes devem verificar visualmente as unidades marcadas no marcador de doses da caneta. Assim, os doentes que se autoinjetam devem poder ver o marcador de doses na caneta. Os doentes invisuais ou com alterações da visão devem receber instruções no sentido de obter sempre ajuda/assistência de outra pessoa que não tenha problemas de visão e saiba utilizar o sistema de administração de insulina.

Anticorpos contra a insulina

A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos. Em casos raros, a presença destes anticorpos contra a insulina pode originar a necessidade de um ajuste da dose, de forma a corrigir a tendência para hiper ou hipoglicemia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Sabe-se que existem alguns medicamentos que podem interagir com o metabolismo da glucose.

As seguintes substâncias podem reduzir as necessidades de insulina

Antidiabéticos orais, agonistas de recetores GLP-1, inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), beta-bloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), salicilatos, esteroides anabolizantes e sulfonamidas.

As seguintes substâncias podem aumentar as necessidades de insulina

Contracetivos orais, tiazidas, glucocorticoides, hormonas da tiroide, simpaticomiméticos, hormona do crescimento e danazol.

Os beta-bloqueadores podem ocultar os sintomas de hipoglicemia.

O octreótido/lanreótido podem ou aumentar ou reduzir as necessidades de insulina.

O álcool pode intensificar ou reduzir o efeito hipoglicémico da insulina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe experiência clínica com a utilização de Tresiba em mulheres grávidas.

Os estudos de reprodução em animais não revelaram qualquer diferença entre a insulina degludec e a insulina humana no que se refere à embriotoxicidade e à teratogenicidade.

Em geral, recomenda-se uma intensificação do controlo da glicemia e da monitorização das mulheres grávidas que sofrem de diabetes durante o período da gravidez, bem como das mulheres que tencionam engravidar. As necessidades de insulina geralmente diminuem durante o primeiro trimestre, aumentando no segundo e terceiro trimestres. De um modo geral, após o parto, as necessidades de insulina voltam rapidamente aos valores pré-gravidez.

Amamentação

Não existe experiência clínica com Tresiba durante a amamentação. Em ratos, a insulina degludec foi excretada no leite; a concentração no leite foi inferior à concentração no plasma.

Desconhece-se se a insulina degludec é excretada no leite humano. Não são esperados quaisquer efeitos metabólicos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados.

Fertilidade

Os estudos de reprodução em animais com insulina degludec não revelaram quaisquer efeitos nefastos no que respeita à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A capacidade de concentração e de reação do doente pode diminuir como resultado da hipoglicemia.

Este facto pode constituir um fator de risco em situações nas quais estas capacidades sejam de especial importância (por exemplo, condução de automóveis ou utilização de máquinas).

É necessário aconselhar os doentes a tomarem precauções, de modo a evitarem a hipoglicemia durante a condução. Este facto é particularmente importante nos doentes que têm uma perceção reduzida ou inexistente dos sinais de aviso de hipoglicemia, ou que sofrem de hipoglicemias frequentes. Nestas circunstâncias, deverá refletir-se se é aconselhável a condução.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa notificada mais frequentemente durante o tratamento é a hipoglicemia (ver secção 'Descrição de reações adversas selecionadas' abaixo).

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas descritas abaixo baseiam-se em dados de ensaios clínicos e são classificadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos segundo o MedDRA. As categorias de frequência são definidas de acordo com a seguinte convenção: Muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência
Doenças do sistema imunitário	*Raros* - Hipersensibilidade
	Raros - Urticária
Doenças do metabolismo e da nutrição	*Muito frequentes* - Hipoglicemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	*Pouco frequentes* - Lipodistrofia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	*Frequentes* - Reações no local de injeção
	Pouco frequentes - Edema periférico

Descrição de reações adversas selecionadas

Doenças do sistema imunitário

Com as preparações de insulina, podem ocorrer reações alérgicas. As reações alérgicas de tipo imediato à própria insulina ou aos excipientes acarretam um potencial risco de vida.

Com Tresiba, foi comunicada a ocorrência rara de hipersensibilidade (manifestada através de tumefação da língua e lábios, diarreia, náuseas, cansaço e prurido) e urticária.

Hipoglicemia

Pode ocorrer hipoglicemia se a dose de insulina for superior à dose que é necessária. A hipoglicemia grave pode conduzir a inconsciência e/ou convulsões, podendo resultar em lesões temporárias ou permanentes da função cerebral ou mesmo morte. Normalmente, os sintomas de hipoglicemia ocorrem subitamente. Podem incluir suores frios, pele pálida e fria, fadiga, nervosismo ou tremores, ansiedade, sensação invulgar de cansaço ou fraqueza, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, cefaleias, náuseas e palpitações.

Lipodistrofia

A lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia, lipoatrofia) pode ocorrer no local de injeção. A rotação contínua dos locais de injeção dentro de uma determinada área de injeção pode ajudar a reduzir o risco de desenvolver estas reações.

Reações no local da injeção

Ocorreram reações no local da injeção (incluindo hematoma no local da injeção, dor, hemorragia, eritema, nódulos, tumefação, descoloração, prurido, ardor e massa no local de injeção) nos doentes tratados com Tresiba. Estas reações são habitualmente ligeiras e transitórias e, normalmente, desaparecem com a continuação do tratamento.

População pediátrica

Tresiba foi administrado a crianças e adolescentes com idade até 18 anos para investigação das propriedades farmacocinéticas (ver secção 5.2). A segurança e eficácia foram demonstradas num ensaio a longo prazo em crianças com idades entre 1 e menos de 18 anos. A frequência, tipo e gravidade das reações adversas na população pediátrica não indicam diferenças relativamente à experiência existente na generalidade da população com diabetes (ver secção 5.1).

Outras populações especiais

Com base nos resultados dos ensaios clínicos, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas observadas nos doentes idosos e nos doentes com compromisso renal ou hepático não indicam quaisquer diferenças relativamente à maior experiência de utilização na população geral.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não é possível definir uma sobredosagem específica de insulina; contudo, pode desenvolver-se uma hipoglicemia em estádios sequenciais se forem administradas ao doente doses de insulina superiores às necessárias:

- Episódios ligeiros de hipoglicemia podem ser tratados por administração oral de glucose ou outros produtos que contenham açúcar. Assim, recomenda-se que o doente tenha sempre consigo produtos que contenham glucose.

- Episódios graves de hipoglicemia, em que o doente não consegue tratar de si próprio, podem ser tratados com glucagom (0,5 a 1 mg) administrado por via intramuscular ou subcutânea por uma pessoa com experiência, ou com glucose administrada por via intravenosa por um profissional de saúde. Deve ser administrada glucose por via intravenosa se o doente não responder ao glucagom dentro de 10 a 15 minutos. Depois do doente ter recuperado a consciência, recomenda-se a administração oral de hidratos de carbono como forma de prevenção de recaídas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterâpeutico: Medicamentos usados na diabetes. Insulinas e análogos injetáveis, ação lenta. Código ATC: A10AE06.

Mecanismo de ação

A insulina degludec liga-se especificamente ao recetor de insulina humana e tem os mesmos efeitos

farmacológicos da insulina humana.

O efeito de diminuição da glucose sanguínea provocado pela insulina deve-se à fácil assimilação da glucose após a ligação da insulina aos recetores das células adiposas e musculares e à inibição simultânea da libertação de glucose pelo fígado.

Efeitos farmacodinâmicos

Tresiba é uma insulina basal que forma multi-hexâmeros solúveis após injeção subcutânea, resultando num depósito a partir do qual a insulina degludec é absorvida contínua e lentamente pela circulação, originando um efeito uniforme e estável de diminuição da glucose de Tresiba (ver figura 1). Durante um período de 24 horas com o tratamento uma vez ao dia, o efeito de diminuição da glucose de Tresiba, por oposição à insulina glargina, distribuiu-se uniformemente pelas primeiras e segundas 12 horas ($AUC_{GIR,0\text{-}12h,SS}/AUC_{GIR,total,SS} = 0,5$).

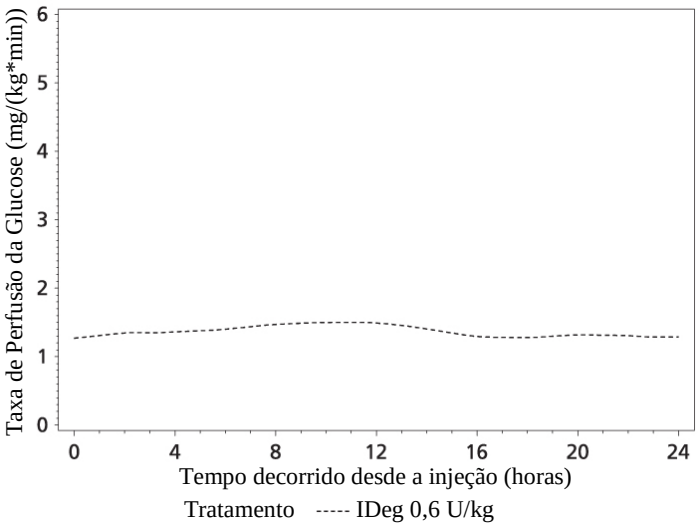


Figura 1
Perfis da taxa de perfusão da glucose, estado estacionário, consistente - Perfis médios 0-24 horas - IDeg 100 U/mL 0,6U/kg - Ensaio 1987

A duração da ação de Tresiba é superior a 42 horas dentro dos limites da dose terapêutica.

O estado estacionário irá ocorrer 2–3 dias após a administração das doses.

A ação de diminuição da glucose da insulina degludec no estado estacionário mostra uma variabilidade dia a dia quatro vezes menor em termos de Coeficientes de Variação (CV) do efeito de diminuição da glucose durante 0-24 horas ($AUC_{GIR,\tau,SS}$) e 2–24 horas ($AUC_{GIR2\text{-}24h,SS}$) em comparação com a insulina glargina¸ ver Quadro 1.

Quadro 1 Variabilidade dia a dia entre doentes no efeito de diminuição da glucose de Tresiba e insulina glargina no estado estacionário em doentes com diabetes mellitus tipo 1

	Insulina degludec (N26) (CV%)	Insulina glargina (N27) (CV%)
Variabilidade dia a dia no efeito de diminuição da glucose durante um intervalo entre as doses ($AUC_{GIR,\tau,SS}$)	20	82
Variabilidade dia a dia no efeito de diminuição da glucose de 2-24 horas ($AUC_{GIR2-24h,SS}$)	22	92

CV: coeficiente de variação entre doentes em %
SS: Estado Estacionário
$AUC_{GIR,2-24h}$: efeito metabólico nas últimas 22 horas do intervalo entre as doses (ou seja, não influenciado pela insulina i.v. durante o período de realização da técnica clamp)

O efeito de diminuição da glucose total de Tresiba aumenta em proporção linear ao aumento das doses.

O efeito de diminuição da glucose total é comparável para Tresiba 100 unidades/mL e 200 unidades/mL após administração das mesmas doses de ambos os medicamentos.

Não se registou qualquer diferença clinicamente relevante na farmacodinâmica de Tresiba entre doentes idosos e doentes adultos mais jovens.

Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados 11 ensaios clínicos multinacionais com a duração de 26 semanas ou 52 semanas, controlados, abertos, aleatórios, paralelos, de terapêutica por objetivos, abrangendo 4275 doentes (1102 indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 e 3173 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2) aos quais foi administrado Tresiba.

O efeito de Tresiba foi testado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 (Quadro 3), em doentes nunca antes tratados com insulina (início da terapêutica com insulina na diabetes mellitus tipo 2, Quadro 4) e em doentes já tratados com insulina (intensificação da terapêutica com insulina na diabetes mellitus tipo 2, quadro 5), com horas de administração fixas e flexíveis (Quadro 6), e não se confirmou inferioridade na redução da HbA_{1c} desde o início até à conclusão do ensaio, em todos os ensaios face a todos os medicamentos comparadores (insulina detemir e insulina glargina). As melhorias na HbA_{1c} não foram inferiores comparativamente a outras insulinas, mas, no que diz respeito à sitagliptina, Tresiba foi mesmo, em termos estatísticos, significativamente superior na redução da HbA_{1c} (Quadro 5).

Na diabetes mellitus tipo 1, os ensaios clínicos de terapêutica por objetivos com Tresiba (administrados todos os dias à mesma hora) apresentaram taxas 34% e 25% inferiores de hipoglicemia noturna confirmada em comparação com insulina detemir e insulina glargina, respetivamente.

Numa meta-análise planeada prospetivamente em sete ensaios de confirmação de terapêutica por objetivos, em doentes com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, Tresiba foi superior, uma vez que apresentou um menor número de episódios hipoglicémicos confirmados resultantes do tratamento (com um benefício na diabetes mellitus tipo 2, ver quadro 2) e de episódios hipoglicémicos noturnos confirmados em comparação com a insulina glargina (administrada de acordo com a posologia aprovada). A redução na hipoglicemia foi conseguida com um nível médio de GPJ inferior com Tresiba em comparação com insulina glargina.

Quadro 2 Resultados da meta-análise de hipoglicemia

Proporção de risco estimada (Insulina degludec/Insulina glargina)	Hipoglicemia confirmada[a] Total	Hipoglicemia confirmada[a] Noturna
Diabetes mellitus tipo 1 + tipo 2 (combinadas)	0,91*	0,74*
Período de manutenção [b]	0,84*	0,68*
Doentes geriátricos ≥ 65 anos	0,82	0,65*
Diabetes mellitus tipo 1	1,10	0,83
Período de manutenção [b]	1,02	0,75*
Diabetes mellitus tipo 2	0,83*	0,68*
Período de manutenção [b]	0,75*	0,62*
Apenas terapêutica basal em doentes nunca antes tratados com insulina	0,83*	0,64*

*Estatisticamente significativo [a] A hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados por glucose plasmática < 3,1 mmol/L ou pela necessidade de assistência do doente por parte de terceiros. A hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios ocorridos entre a meia-noite e as 6h da manhã. [b] Episódios a partir da semana 16

Não se constatou qualquer desenvolvimento clinicamente relevante de anticorpos contra a insulina após o tratamento prolongado com Tresiba.

Quadro 3 Resultados dos ensaios clínicos referentes a diabetes mellitus tipo 1

	52 semanas de tratamento		26 semanas de tratamento	
	Tresiba[1]	**Insulina glargina[1]**	**Tresiba[1]**	**Insulina detemir[1]**
N.º	**472**	**157**	**302**	**153**
HbA_{1c} (%)				
Conclusão do ensaio	7,3	7,3	7,3	7,3
Alteração média	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	Diferença: -0,01 [-0,14; 0,11]		*Diferença: -0,09[-0,23;0,05]*	
GPJ (mmol/L)				
Conclusão do ensaio	7,8	8,3	7,3	8,9
Alteração média	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	Diferença: -0,33 [-1,03; 0,36]		*Diferença: -1,66 [-2,37; -0,95]*	
Taxa de hipoglicemia (por ano de exposição do doente)				
Grave	0,21	0,16	0,31	0,39
Confirmada[2]	42,54	40,18	45,83	45,69
	Razão: 1,07 [0,89;1,28]		*Razão: 0,98 [0,80;1,20]*	
Noturna confirmada[2]	4,41	5,86	4,14	5,93
	Razão: 0,75 [0,59;0,96]		*Razão: 0,66 [0,49;0,88]*	

1 Regime uma vez ao dia + insulina aspártico para suprir as necessidades de insulina às refeições.
2 A hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados por glucose plasmática < 3,1 mmol/L ou pela necessidade de assistência do doente por parte de terceiros. A hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios ocorridos entre a meia-noite e as 6h da manhã.

Quadro 4 Resultados dos ensaios clínicos referentes a diabetes mellitus tipo 2 nunca antes tratada com insulina (início da terapêutica com insulina)

	52 semanas de tratamento		26 semanas de tratamento	
	Tresiba[1]	**Insulina glargina[1]**	**Tresiba[1]**	**Insulina glargina[1]**
N.º	**773**	**257**	**228**	**229**
HbA_{1c} (%)				
Conclusão do ensaio	7,1	7,0	7,0	6,9

Alteração média	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
	Diferença: 0,09 [-0,04; 0,22]		*Diferença: 0,04 [-0,11; 0,19]*	
GPJ (mmol/L)				
Conclusão do ensaio	5,9	6,4	5,9	6,3
Alteração média	-3,76	-3,30	-3,70	-3,38
	Diferença: -0,43 [-0,74; -0,13]		*Diferença: -0,42 [-0,78; -0,06]*	
Taxa de hipoglicemia (por ano de exposição do doente)				
Grave	0	0,02	0	0
Confirmada[2]	1,52	1,85	1,22	1,42
	Razão: 0,82 [0,64;1,04]		*Razão: 0,86 [0,58;1,28]*	
Noturna confirmada[2]	0,25	0,39	0,18	0,28
	Razão: 0,64 [0,42;0,98]		*Razão: 0,64 [0,30;1,37]*	

1 Regime uma vez ao dia + metformina ± inibidor DPP-IV.
2 A hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados por glucose plasmática < 3,1 mmol/L ou pela necessidade de assistência do doente por parte de terceiros. A hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios ocorridos entre a meia-noite e as 6h da manhã.

Quadro 5 Resultados dos ensaios clínicos referentes a diabetes mellitus tipo 2: esquerda – doentes já tratados com insulina, direita – doentes nunca antes tratados com insulina

	52 semanas de tratamento		26 semanas de tratamento	
	Tresiba[1]	**Insulina glargina[1]**	**Tresiba[2]**	**Sitagliptina[2]**
N.º	**744**	**248**	**225**	**222**
HbA_{1c}(%)				
Conclusão do ensaio	7,1	7,1	7,2	7,7
Alteração média	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
	Diferença: 0,08 [-0,05; 0,21]		*Diferença: -0,43 [-0,61; -0,24]*	
GPJ (mmol/L)				
Conclusão do ensaio	6,8	7,1	6,2	8,5
Alteração média	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	Diferença: -0,29 [-0,65; 0,06]		*Diferença: -2,17 [-2,59; -1,74]*	
Taxa de hipoglicemia (por ano de exposição do doente)				
Hipoglicemia grave	0,06	0,05	0,01	0
Confirmada[3]	11,09	13,63	3,07	1,26
	Razão: 0,82 [0,69;0,99]		*Razão: 3,81 [2,40;6,05]*	
Noturna confirmada[3]	1,39	1,84	0,52	0,30
	Razão: 0,75 [0,58;0,99]		*Razão: 1,93 [0,90;4,10]*	

1 Regime uma vez ao dia + insulina aspártico para suprir as necessidades de insulina às refeições ± metformina ± pioglitazona
2 Regime uma vez ao dia ± metformina SU/glinida ± pioglitazona
3 A hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados por glucose plasmática < 3,1 mmol/L ou pela necessidade de assistência do doente por parte de terceiros. A hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios ocorridos entre a meia-noite e as 6h da manhã.

Quadro 6 Resultados de um ensaio clínico com uma posologia flexível de Tresiba na diabetes mellitus tipo 2

	26 semanas de tratamento		
	Tresiba[1]	**Tresiba Flex[2]**	**Insulina glargina[3]**
N.º	**228**	**229**	**230**
HbA1c(%)			
Conclusão do ensaio	7,3	7,2	7,1
Alteração média	-1,07	-1,28	-1,26
	Diferença: -0,13 [-0,29; 0,03][5]	*Diferença: 0,04 [-0,12; 0,20]*	
GPJ (mmol/L)			
Conclusão do ensaio	5,8	5,8	6,2

Alteração média a partir do valor inicial	-2,91	-3,15	-2,78
	Diferença: 0,05 [-0,45; -0,35][5]	*Diferença: -0,42 [-0,82; -0,02]*	
Taxa de hipoglicemia (por ano de exposição do doente)			
Grave	0,02	0,02	0,02
Confirmada[4]	3,63	3,64	3,48
	Razão: 1,10 [0,79;1,52][6]	*Razão: 1,03 [0,75;1,40]*	
Noturna confirmada[4]	0,56	0,63	0,75
	Razão: 1,18 [0,66;2,12][6]	*Razão: 0,77 [0,44;1,35]*	

1 Regime uma vez ao dia (com a principal refeição noturna) + um ou dois dos seguintes medicamentos antidiabéticos orais: SU, metformina ou inibidor DPP-4.
2 Regime flexível de uma vez ao dia (intervalos de aproximadamente 8-40 horas entre as doses) + um ou dois dos seguintes medicamentos antidiabéticos orais SU, metformina ou inibidor DPP-4.
3 Regime uma vez ao dia + um ou dois dos seguintes medicamentos antidiabéticos orais: SU, metformina ou inibidor DPP-4.
4 A hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados por glucose plasmática < 3,1 mmol/L ou pela necessidade de assistência do doente por parte de terceiros. A hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios ocorridos entre a meia-noite e as 6h da manhã.
5 Diferença relativa a Tresiba Flex – Tresiba
6 Razão relativa a Tresiba Flex/Tresiba

Num ensaio clínico de 104 semanas, 57% dos doentes com diabetes tipo 2 tratados com Tresiba (insulina degludec) em combinação com metformina, alcançaram uma HbA_{1c} alvo <7% e os restantes doentes continuaram num ensaio aberto de 26 semanas e foram aleatorizados para adicionar liraglutido ou uma dose única de insulina aspártico (com a refeição principal). No braço da insulina degludec + liraglutido, a dose de insulina foi reduzida em 20% para minimizar o risco de hipoglicemia. A adição de liraglutido resultou numa maior redução estatisticamente significativa da HbA_{1c} (-0,73% para o liraglutido *vs* -0,40% para o comparador, médias estimadas) e peso corporal (-3,03 *vs* 0,72 kg, médias estimadas). A taxa de episódios de hipoglicemia (por doente ano de exposição) foi significativamente mais baixa do ponto de vista estatístico com a adição de liraglutido, quando comparada com a adição de uma dose única de insulina aspártico (1,0 *vs* 8,15; razão: 0,13; 95% CI: 0,08 a 0,21).

<u>População pediátrica</u>

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tresiba em:

- Recém-nascidos e bebés desde o nascimento até menos de 12 meses de idade com diabetes mellitus tipo 1 e crianças desde o nascimento até menos de 10 anos de idade com diabetes mellitus tipo 2, com base no facto de a doença ou condição à qual o medicamento específico se destina não ocorrer no subgrupo pediátrico especificado (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A eficácia e segurança de Tresiba foram estudadas num ensaio clínico 1:1, aleatorizado e controlado, em crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1 durante um período de 26 semanas (n=350), seguido de um período de prolongamento de 26 semanas (n=280). O grupo de doentes no braço de Tresiba incluiu 43 crianças com idades de 1–5 anos, 70 crianças com idades de 6–11 anos e 61 adolescentes com idades de 12–17 anos. Tresiba administrado uma vez ao dia demonstrou uma redução semelhante da HbA_{1c} na semana 52 e uma maior redução da GPJ desde a linha de base *versus* o medicamento comparador insulina detemir administrada uma ou duas vezes ao dia. Este resultado foi conseguido com doses diárias de Tresiba 30% mais baixas comparativamente à insulina detemir. As taxas (episódios por doente ano de exposição) de hipoglicemia grave (definição *ISPAD*; 0,51 *vs* 0,33), hipoglicemia confirmada (57,71 *vs* 54,05) e hipoglicemia noturna confirmada (6,03 *vs* 7,60) foram comparáveis com Tresiba *vs* insulina detemir. Em ambos os braços de tratamento, as crianças com idades de 6–11 anos tiveram uma taxa de hipoglicemia confirmada numericamente mais alta do

que os outros grupos etários. Foi observada uma taxa de hipoglicemia grave numericamente mais alta nas crianças com idades de 6–11 anos no braço de Tresiba. A taxa de episódios de hiperglicemia com cetose foi significativamente mais baixa com Tresiba *versus* a insulina detemir, 0,68 e 1,09, respetivamente. Não foram identificados problemas de segurança com Tresiba no que respeita a acontecimentos adversos e parâmetros de segurança padrão. O desenvolvimento de anticorpos foi esparso e não teve impacto clínico. Os dados de eficácia e segurança para os doentes adolescentes com diabetes mellitus tipo 2 foram extrapolados dos dados de doentes adolescentes e adultos com diabetes mellitus tipo 1 e doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2. Os resultados apoiam a utilização de Tresiba em doentes adolescentes com diabetes mellitus tipo 2.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após injeção subcutânea, formam-se multi-hexâmeros solúveis e estáveis, criando um depósito de insulina no tecido subcutâneo. Os monómeros de insulina degludec separam-se gradualmente dos multi-hexâmeros, proporcionando, assim, uma libertação lenta e contínua da insulina degludec na circulação.

A concentração sérica no estado estacionário é obtida após 2-3 dias de administração diária de Tresiba.

Durante um período de 24 horas com o tratamento uma vez ao dia, a exposição à insulina degludec distribuiu-se uniformemente pelas primeiras e segundas 12 horas. A razão entre $AUC_{GIR,0\text{-}12h,SS}$ e $AUC_{GIR,\tau,SS}$ foi de 0,5.

Distribuição

A afinidade da insulina degludec para a albumina sérica corresponde a uma ligação às proteínas plasmáticas > 99% no plasma humano.

Biotransformação

A degradação da insulina degludec é semelhante à da insulina humana; todos os metabolitos formados são inativos.

Eliminação

A semi-vida após a administração subcutânea de Tresiba é determinada pela taxa de absorção a partir do tecido subcutâneo. A semi-vida de Tresiba é de aproximadamente 25 horas, independentemente da dose.

Linearidade

Observou-se uma proporcionalidade da dose na exposição total após administração subcutânea dentro dos limites da dose terapêutica. Em comparação direta, os requisitos de bioequivalência são cumpridos para Tresiba 100 unidades/mL e Tresiba 200 unidades/mL (com base na $AUC_{IDeg,\tau,SS}$ e $C_{max,\ IDeg,SS}$).

Género

Não existe qualquer diferença nas propriedades farmacocinéticas de Tresiba no que respeita ao género.

Doentes idosos, raça, compromisso renal e hepático

Não existe qualquer diferença na farmacocinética da insulina degludec entre doentes idosos e doentes adultos mais jovens, entre raças ou entre indivíduos saudáveis e doentes com compromisso renal ou hepático.

População pediátrica

As propriedades farmacocinéticas da insulina degludec em crianças (1–11 anos) e adolescentes (12–18 anos) no estado estacionário foram comparáveis às observadas em adultos com diabetes mellitus tipo 1. A exposição total após uma única dose foi, no entanto, mais elevada nas crianças e adolescentes do que nos adultos com diabetes mellitus tipo 1.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam preocupações relativas à segurança para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

A taxa de mitogenicidade em relação ao potencial metabólico da insulina degludec é comparável à da insulina humana.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Glicerol
Metacresol
Fenol
Acetato de zinco
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

A adição de substâncias a Tresiba pode causar degradação da insulina degludec.

Tresiba não deve ser adicionado a líquidos para perfusão.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

Após a abertura inicial, o medicamento pode ser conservado até um máximo de 8 semanas. Não conservar acima de 30°C. Pode ser conservado no frigorífico (2ºC – 8ºC).

6.4 Precauções especiais de conservação

Antes da primeira utilização:
Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Manter afastado do gerador de frio.
Não congelar.
Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz.

Após a abertura inicial ou quando transportado como sobressalente:
Não conservar acima de 30°C. Pode ser conservado no frigorífico (2ºC – 8ºC).
Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz.

Para informação sobre as condições de conservação do medicamento após a abertura inicial, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

3 mL de solução num cartucho (vidro tipo 1) com um êmbolo (halobutil) e uma rolha (halobutil/polisopreno) contido numa caneta pré-cheia, multidose, descartável de polipropileno.

Embalagens de 1 (com ou sem agulhas), 5 (sem agulhas) e embalagem múltipla contendo 10 (2 embalagens de 5) (sem agulhas) canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A caneta pré-cheia (FlexTouch) foi concebida para ser utilizada com as agulhas para injeção NovoFine/NovoTwist até 8 mm de comprimento.
Administra 1- 80 unidades com aumentos de 1 unidade. Devem seguir-se as instruções pormenorizadas fornecidas com a caneta pré-cheia.

A caneta pré-cheia (FlexTouch) destina-se exclusivamente a utilização individual. A caneta pré-cheia não deve ser enchida novamente.

Tresiba não pode ser utilizado se a solução não tiver um aspeto límpido e incolor.

Se Tresiba tiver sido congelado não pode ser utilizado.

O doente deverá eliminar a agulha após cada injeção.

Quaisquer resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Para instruções detalhadas de utilização, ver o folheto informativo.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/807/001
EU/1/12/807/002
EU/1/12/807/003
EU/1/12/807/004
EU/1/12/807/005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de Janeiro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tresiba 200 unidades/mL solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL de solução contém 200 unidades de insulina degludec* (equivalentes a 7,32 mg de insulina degludec).

Uma caneta pré-cheia contém 600 unidades de insulina degludec em 3 mL de solução.

*Produzida em *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em caneta pré-cheia (FlexTouch).

Solução límpida, incolor, neutra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças a partir de 1 ano de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tresiba é uma insulina basal para administração subcutânea uma vez ao dia, a qualquer hora do dia, preferencialmente à mesma hora todos os dias.

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

Nos doentes com diabetes mellitus tipo 2, Tresiba pode ser administrado isoladamente ou em qualquer associação com medicamentos antidiabéticos orais, agonistas dos recetores GLP-1 e insulina em bólus (ver secção 5.1).

No caso de diabetes mellitus tipo 1, Tresiba tem de ser associado à insulina de ação curta/rápida, de modo a suprir as necessidades de insulina às refeições.

A administração de Tresiba deve ser efetuada de acordo com as necessidades individuais do doente. É recomendado otimizar o controlo glicémico através do ajuste das doses com base na glucose plasmática em jejum.

Tal como acontece com todas as insulinas, pode ser necessário um ajuste da dose se os doentes aumentarem a atividade física, alterarem a sua dieta habitual ou durante uma doença concomitante.

Tresiba 100 unidades/mL e Tresiba 200 unidades/mL

Tresiba está disponível em duas concentrações. Em ambas, a dose necessária é marcada em unidades. Contudo, os aumentos de dose diferem entre as duas concentrações de Tresiba.

- Com Tresiba 100 unidades/mL, pode administrar-se uma dose de 1-80 unidades por injeção, com aumentos de 1 unidade.
- Com Tresiba 200 unidades/mL, pode administrar-se uma dose de 2-160 unidades por injeção, com aumentos de 2 unidades. A dose é fornecida em metade do volume das insulinas basais de 100 unidades/mL.

O seletor de dose mostra o número de unidades, independentemente da concentração, e **não** deve ser efetuada qualquer conversão de dose ao transferir o doente para uma nova concentração.

Flexibilidade na hora de administração

Nos casos em que não seja possível a administração à mesma hora do dia, Tresiba permite flexibilidade na hora de administração da insulina, devido ao seu perfil uniforme e à longa duração do efeito de diminuição da glucose (ver secção 5.1). É necessário garantir sempre um mínimo de 8 horas entre injeções.

Os doentes que se esqueçam de administrar uma dose são aconselhados a tomá-la logo que se apercebam de tal e a retomatrem, posteriormente, a sua posologia habitual de uma vez ao dia.

Início da terapêutica

Doentes com diabetes mellitus tipo 2
A dose diária inicial recomendada é de 10 unidades, seguida de ajustes da posologia a nível individual.

Doentes com diabetes mellitus tipo 1
Tresiba deve ser utilizado uma vez ao dia com insulina prandial e requer ajustes subsequentes da posologia a nível individual.

Transferência de outras insulinas

Recomenda-se uma monitorização cuidadosa da glucose durante a transferência e nas semanas seguintes de utilização. Poderá ser necessário ajustar as doses e a hora de administração de insulinas de ação rápida ou de ação curta simultâneas ou de outros tratamentos antidiabéticos concomitantes.

Doentes com diabetes mellitus tipo 2
Nos doentes com diabetes tipo 2 com terapêutica de insulina basal, basal-bólus, pré-misturada ou misturada pelo doente, a alteração de insulina basal para Tresiba pode ser efetuada unidade a unidade com base na dose de insulina basal anterior, seguindo-se os ajustes da posologia a nível individual.

Doentes com diabetes mellitus tipo 1
Na maior parte dos doentes com diabetes tipo 1, a alteração de insulina basal para Tresiba pode ser efetuada unidade a unidade com base na dose de insulina basal anterior, com ajustes subsequentes da posologia a nível individual. Nos doentes com diabetes tipo 1 que efetuem a transferência de insulina basal duas vezes ao dia ou com HbA_{1c} < 8,0% no momento da transferência, a dose de Tresiba tem de ser determinada a nível individual. Deverá ser considerada a redução da dose, seguida do ajuste na dose individual, com base na resposta glicémica.

Utilização de Tresiba em combinação com agonistas dos recetores GLP-1 em doentes com diabetes mellitus tipo 2

Quando Tresiba é adicionado a agonistas dos recetores GLP-1, a dose inicial diária recomendada é de

10 unidades, seguida de ajustes de dose individuais.

Quando os agonistas dos recetores GLP-1 são adicionados a Tresiba, é recomendada a redução da dose de Tresiba em 20%, para minimizar o risco de hipoglicemia. Posteriormente, a dose deverá ser ajustada individualmente.

Populações especiais

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Tresiba pode ser usado nos doentes idosos. Deverá intensificar-se a monitorização da glucose e ajustar-se a dose de insulina a nível individual (ver secção 5.2).

Compromisso renal e hepático

Tresiba pode ser usado nos doentes com compromisso renal e hepático. Deverá intensificar-se a monitorização da glucose e ajustar-se a dose de insulina a nível individual (ver secção 5.2).

População pediátrica

Tresiba pode ser usado em adolescentes e crianças a partir de 1 ano de idade (ver secção 5.1). Aquando da transferência da insulina basal para Tresiba, deve ser considerada a redução da dose de insulina basal e em bolus a nível individual, de forma a minimizar o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4).

Modo de administração

Tresiba destina-se a ser administrado somente por via subcutânea.

Tresiba não pode ser administrado por via intravenosa, uma vez que pode originar uma hipoglicemia grave.
Tresiba não pode ser administrado por via intramuscular, uma vez que pode alterar a absorção.
Tresiba não pode ser utilizado em bombas de perfusão de insulina.

Tresiba é administrado por via subcutânea através de injeção na coxa, na parte superior do braço ou na parede abdominal. Os locais de injeção deverão ser sempre alternados dentro da mesma área, para reduzir o risco de lipodistrofia.

Tresiba é fornecido numa caneta pré-cheia (FlexTouch) concebida para ser utilizada com as agulhas para injeção NovoFine ou NovoTwist. A caneta pré-cheia de 200 unidades/mL administra 2-160 unidades com aumentos de 2 unidades.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipoglicemia

A omissão de uma refeição ou a realização de exercício físico vigoroso não planeado podem conduzir a hipoglicemia.

Pode ocorrer um episódio de hipoglicemia se a dose de insulina for demasiado elevada em relação às necessidades de insulina (ver secções 4.5, 4.8 e 4.9).
Nas crianças deve haver o cuidado de conciliar as doses de insulina (especialmente em regimes basal bolus) com a ingestão de comida e as atividades físicas, de forma a minimizar o risco de hipoglicemia.

Os doentes que registam uma melhoria significativa no controlo da glicemia (por exemplo pela terapêutica intensiva de insulina) podem sentir uma mudança nos sintomas habituais de aviso de hipoglicemia, pelo que têm de ser devidamente prevenidos. Os sintomas de aviso habituais podem desaparecer em doentes com diabetes de longa duração.

As doenças concomitantes, especialmente infeções e estados febris, normalmente aumentam as necessidades de insulina do doente. As doenças concomitantes do rim, fígado ou que afetem as glândulas suprarrenais, pituitária ou tiróidea, podem requerer alterações da dose de insulina.

Tal como acontece com outras insulinas basais, o efeito prolongado de Tresiba poderá retardar a recuperação de um episódio de hipoglicemia.

Hiperglicemia

É recomendada a administração de insulina de ação rápida em episódios de hiperglicemia grave.

Uma dose inadequada e/ou a descontinuação do tratamento, em doentes que necessitem de insulina, pode conduzir a hiperglicemia e cetoacidose diabética. Além disso, as doenças concomitantes, especialmente as infeções, podem conduzir a hiperglicemia e, consequentemente, aumentar as necessidades de insulina.

Habitualmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia surgem de forma gradual, ao longo de um período de horas ou dias. Incluem sede, aumento da frequência urinária, náuseas, vómitos, sonolência, pele seca com vermelhidão, boca seca, perda de apetite, bem como hálito cetónico. Na diabetes mellitus tipo 1, os episódios hiperglicémicos não tratados podem conduzir, eventualmente, a uma cetoacidose diabética, que é potencialmente letal.

Transferência de outras insulinas

A transferência de um doente para outro tipo, marca ou fabricante de insulina tem de ser efetuada sob supervisão médica e pode resultar numa necessidade de alteração da posologia.

Associação de pioglitazona com insulinas

Foram comunicados casos de insuficiência cardíaca quando a pioglitazona foi utilizada em associação com a insulina, especialmente em doentes com fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Esta situação deverá ser tida em conta quando o tratamento com a associação de pioglitazona com Tresiba for considerado. Se esta associação for usada, os doentes devem ser vigiados relativamente a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso e edema. A pioglitazona deve ser descontinuada caso ocorra qualquer deterioração dos sintomas cardíacos.

Distúrbios oculares

A intensificação da terapêutica com insulina com uma melhoria súbita do controlo glicémico pode estar associada a um agravamento temporário da retinopatia diabética, ao passo que o bom controlo glicémico prolongado diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

Evitar erros na utilização do medicamento

Os doentes devem receber instruções no sentido de verificar sempre o rótulo da insulina antes de cada injeção, de modo a evitar trocas acidentais entre as duas concentrações de Tresiba e outras insulinas.

Os doentes devem verificar visualmente as unidades marcadas no marcador de doses da caneta. Assim, os doentes que se autoinjetam devem poder ver o marcador de doses na caneta. Os doentes invisuais ou com alterações da visão devem receber instruções no sentido de obter sempre ajuda/assistência de outra pessoa que não tenha problemas de visão e saiba utilizar o sistema de administração de insulina.

Anticorpos contra a insulina

A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos. Em casos raros, a presença destes anticorpos contra a insulina pode originar a necessidade de um ajuste da dose, de forma a corrigir a tendência para hiper ou hipoglicemia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Sabe-se que existem alguns medicamentos que podem interagir com o metabolismo da glucose.

As seguintes substâncias podem reduzir as necessidades de insulina

Antidiabéticos orais, agonistas de recetores GLP-1, inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), beta-bloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), salicilatos, esteroides anabolizantes e sulfonamidas.

As seguintes substâncias podem aumentar as necessidades de insulina

Contracetivos orais, tiazidas, glucocorticoides, hormonas da tiroide, simpaticomiméticos, hormona do crescimento e danazol.

Os beta-bloqueadores podem ocultar os sintomas de hipoglicemia.

O octreótido/lanreótido podem ou aumentar ou reduzir as necessidades de insulina.

O álcool pode intensificar ou reduzir o efeito hipoglicémico da insulina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe experiência clínica com a utilização de Tresiba em mulheres grávidas.

Os estudos de reprodução em animais não revelaram qualquer diferença entre a insulina degludec e a insulina humana no que se refere à embriotoxicidade e à teratogenicidade.

Em geral, recomenda-se uma intensificação do controlo da glicemia e da monitorização das mulheres grávidas que sofrem de diabetes durante o período da gravidez, bem como das mulheres que tencionam engravidar. As necessidades de insulina geralmente diminuem durante o primeiro trimestre, aumentando no segundo e terceiro trimestres. De um modo geral, após o parto, as necessidades de insulina voltam rapidamente aos valores pré-gravidez.

Amamentação

Não existe experiência clínica com Tresiba durante a amamentação. Em ratos, a insulina degludec foi excretada no leite; a concentração no leite foi inferior à concentração no plasma.

Desconhece-se se a insulina degludec é excretada no leite humano. Não são esperados quaisquer efeitos metabólicos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados.

Fertilidade

Os estudos de reprodução em animais com insulina degludec não revelaram quaisquer efeitos nefastos no que respeita à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A capacidade de concentração e de reação do doente pode diminuir como resultado da hipoglicemia. Este facto pode constituir um fator de risco em situações nas quais estas capacidades sejam de especial importância (por exemplo, condução de automóveis ou utilização de máquinas).

É necessário aconselhar os doentes a tomarem precauções, de modo a evitarem a hipoglicemia durante a condução. Este facto é particularmente importante nos doentes que têm uma perceção reduzida ou inexistente dos sinais de aviso de hipoglicemia, ou que sofrem de hipoglicemias frequentes. Nestas circunstâncias, deverá refletir-se se é aconselhável a condução.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa notificada mais frequentemente durante o tratamento é a hipoglicemia (ver secção 'Descrição de reações adversas selecionadas' abaixo).

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas descritas abaixo baseiam-se em dados de ensaios clínicos e são classificadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos segundo o MedDRA. As categorias de frequência são definidas de acordo com a seguinte convenção: Muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência
Doenças do sistema imunitário	*Raros* - Hipersensibilidade
	Raros - Urticária
Doenças do metabolismo e da nutrição	*Muito frequentes* - Hipoglicemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	*Pouco frequentes* - Lipodistrofia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	*Frequentes* - Reações no local de injeção
	Pouco frequentes - Edema periférico

Descrição de reações adversas selecionadas

Doenças do sistema imunitário

Com as preparações de insulina, podem ocorrer reações alérgicas. As reações alérgicas de tipo imediato à própria insulina ou aos excipientes acarretam um potencial risco de vida.

Com Tresiba, foi comunicada a ocorrência rara de hipersensibilidade (manifestada através de tumefação da língua e lábios, diarreia, náuseas, cansaço e prurido) e urticária.

Hipoglicemia

Pode ocorrer hipoglicemia se a dose de insulina for superior à dose que é necessária. A hipoglicemia grave pode conduzir a inconsciência e/ou convulsões, podendo resultar em lesões temporárias ou permanentes da função cerebral ou mesmo morte. Normalmente, os sintomas de hipoglicemia ocorrem subitamente. Podem incluir suores frios, pele pálida e fria, fadiga, nervosismo ou tremores, ansiedade, sensação invulgar de cansaço ou fraqueza, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, cefaleias, náuseas e palpitações.

Lipodistrofia

A lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia, lipoatrofia) pode ocorrer no local de injeção. A rotação contínua dos locais de injeção dentro de uma determinada área de injeção pode ajudar a reduzir o risco de desenvolver estas reações.

Reações no local da injeção

Ocorreram reações no local da injeção (incluindo hematoma no local da injeção, dor, hemorragia, eritema, nódulos, tumefação, descoloração, prurido, ardor e massa no local de injeção) nos doentes tratados com Tresiba. Estas reações são habitualmente ligeiras e transitórias e, normalmente, desaparecem com a continuação do tratamento.

População pediátrica

Tresiba foi administrado a crianças e adolescentes com idade até 18 anos para investigação das propriedades farmacocinéticas (ver secção 5.2). A segurança e eficácia foram demonstradas num ensaio de longo prazo em crianças com idades entre 1 e menos de 18 anos. A frequência, tipo e gravidade das reações adversas na população pediátrica não indicam diferenças relativamente à experiência existente na generalidade da população com diabetes (ver secção 5.1).

Outras populações especiais

Com base nos resultados dos ensaios clínicos, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas observadas nos doentes idosos e nos doentes com compromisso renal ou hepático não indicam quaisquer diferenças relativamente à maior experiência de utilização na população geral.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não é possível definir uma sobredosagem específica de insulina; contudo, pode desenvolver-se uma hipoglicemia em estádios sequenciais se forem administradas ao doente doses de insulina superiores às necessárias:

- Episódios ligeiros de hipoglicemia podem ser tratados por administração oral de glucose ou outros produtos que contenham açúcar. Assim, recomenda-se que o doente tenha sempre consigo produtos que contenham glucose.

- Episódios graves de hipoglicemia, em que o doente não consegue tratar de si próprio, podem ser tratados com glucagom (0,5 a 1 mg) administrado por via intramuscular ou subcutânea por uma pessoa com experiência, ou com glucose administrada por via intravenosa por um profissional de saúde. Deve ser administrada glucose por via intravenosa se o doente não responder ao glucagom dentro de 10 a 15 minutos. Depois do doente ter recuperado a consciência, recomenda-se a administração oral de hidratos de carbono como forma de prevenção de recaídas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterâpeutico: Medicamentos usados na diabetes. Insulinas e análogos injetáveis, ação lenta. Código ATC: A10AE06.

Mecanismo de ação

A insulina degludec liga-se especificamente ao recetor de insulina humana e tem os mesmos efeitos farmacológicos da insulina humana.

O efeito de diminuição da glucose sanguínea provocado pela insulina deve-se à fácil assimilação da glucose após a ligação da insulina aos recetores das células adiposas e musculares e à inibição simultânea da libertação de glucose pelo fígado.Efeitos farmacodinâmicos

Tresiba é uma insulina basal que forma multi-hexâmeros solúveis após injeção subcutânea, resultando num depósito a partir do qual a insulina degludec é absorvida contínua e lentamente pela circulação, originando um efeito uniforme e estável de diminuição da glucose de Tresiba (ver figura 1). Durante um período de 24 horas com o tratamento uma vez ao dia, o efeito de diminuição da glucose de Tresiba, por oposição à insulina glargina, distribuiu-se uniformemente pelas primeiras e segundas 12 horas ($AUC_{GIR,0\text{-}12h,SS}/AUC_{GIR,total,SS}$ = 0,5).

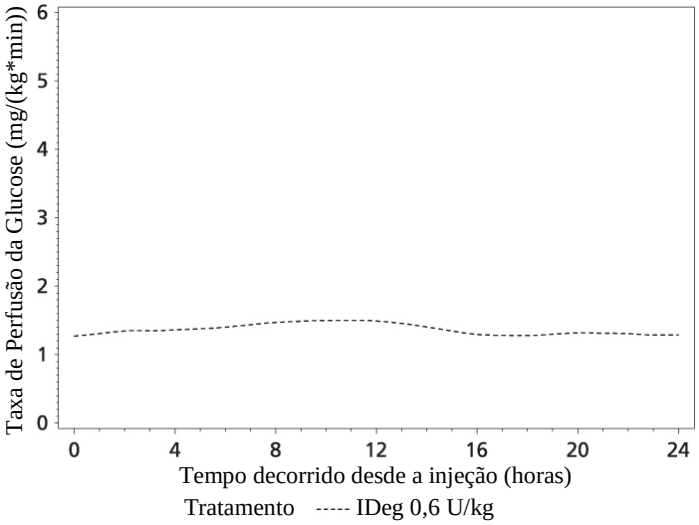


Figura 1
Perfis de taxa de perfusão da glucose, estado estacionário, consistente - Perfis médios 0-24 horas - IDeg 100 U/mL 0,6U/kg - Ensaio 1987

A duração da ação de Tresiba é superior a 42 horas dentro dos limites da dose terapêutica.

O estado estacionário irá ocorrer 2–3 dias após a administração das doses.

A ação de diminuição da glucose da insulina degludec no estado estacionário mostra uma variabilidade dia a dia quatro vezes menor em termos de Coeficientes de Variação (CV) do efeito de diminuição da glucose durante 0-24 horas ($AUC_{GIR,\tau,SS}$) e 2–24 horas ($AUC_{GIR2\text{-}24h,SS}$) em comparação com a insulina glargina¸ ver Quadro 1.

Quadro 1 Variabilidade dia a dia entre doentes no efeito de diminuição da glucose de Tresiba e insulina glargina no estado estacionário em doentes com diabetes mellitus tipo 1.

	Insulina degludec (N26) (CV%)	Insulina glargina (N27) (CV%)
Variabilidade dia a dia no efeito de diminuição da glucose durante um intervalo entre as doses ($AUC_{GIR,\tau,SS}$)	20	82
Variabilidade dia a dia no efeito de diminuição da glucose de 2-24 horas ($AUC_{GIR2-24h,SS}$)	22	92

CV: coeficiente de variação entre doentes em %
SS: Estado Estacionário
$AUC_{GIR,2-24h}$: efeito metabólico nas últimas 22 horas do intervalo entre as doses (ou seja, não influenciado pela insulina i.v. durante o período de realização da técnica clamp)

O efeito de diminuição da glucose total de Tresiba aumenta em proporção linear ao aumento das doses.

O efeito de diminuição da glucose total é comparável para Tresiba 100 unidades/mL e 200 unidades/mL após administração das mesmas doses de ambos os medicamentos.

Não se registou qualquer diferença clinicamente relevante na farmacodinâmica de Tresiba entre doentes idosos e doentes adultos mais jovens.

Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados 11 ensaios clínicos multinacionais com a duração de 26 semanas ou 52 semanas, controlados, abertos, aleatórios, paralelos, de terapêutica por objetivos, abrangendo 4275 doentes (1102 indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 e 3173 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2) aos quais foi administrado Tresiba.

O efeito de Tresiba foi testado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 (Quadro 3), em doentes nunca antes tratados com insulina (início da terapêutica com insulina na diabetes mellitus tipo 2, Quadro 4), e em doentes já tratados com insulina (intensificação da terapêutica com insulina na diabetes mellitus tipo 2, Quadro 5), com horas de administração fixas e flexíveis, e não se confirmou inferioridade na redução da HbA_{1c} desde o início até à conclusão do ensaio, em todos os ensaios face a todos os medicamentos comparadores (insulina detemir e insulina glargina). As melhorias na HbA_{1c} não foram inferiores comparativamente a outras insulinas, mas, no que diz respeito à sitagliptina, Tresiba foi mesmo, em termos estatísticos, significativamente superior na redução da HbA_{1c} (Quadro 5).

Numa meta-análise planeada prospetivamente em sete ensaios de confirmação de terapêutica por objetivos, em doentes com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, Tresiba foi superior, uma vez que apresentou um menor número de episódios hipoglicémicos confirmados resultantes do tratamento (com um benefício na diabetes mellitus tipo 2, ver quadro 2) e de episódios hipoglicémicos noturnos confirmados em comparação com a insulina glargina (administrada de acordo com a posologia aprovada). A redução na hipoglicemia foi conseguida com um nível médio de GPJ inferior com Tresiba em comparação com insulina glargina.

Quadro 2 Resultados da meta-análise de hipoglicemia

Proporção de risco estimada (Insulina degludec/Insulina glargina)	Hipoglicemia confirmada[a] Total	Hipoglicemia confirmada[a] Noturna
Diabetes mellitus tipo 1 + tipo 2 (combinadas)	0,91*	0,74*
Período de manutenção [b]	0,84*	0,68*
Doentes geriátricos ≥ 65 anos	0,82	0,65*
Diabetes mellitus tipo 1	1,10	0,83
Período de manutenção [b]	1,02	0,75*
Diabetes mellitus tipo 2	0,83*	0,68*
Período de manutenção [b]	0,75*	0,62*
Apenas terapêutica basal em doentes nunca antes tratados com insulina	0,83*	0,64*

*Estatisticamente significativo [a] A hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados por glucose plasmática < 3,1 mmol/L ou pela necessidade de assistência do doente por parte de terceiros. A hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios ocorridos entre a meia-noite e as 6h da manhã. [b] Episódios a partir da semana 16

Não se constatou qualquer desenvolvimento clinicamente relevante de anticorpos contra a insulina após o tratamento prolongado com Tresiba.

Quadro 3 Resultados dos ensaios clínicos referentes a diabetes mellitus tipo 1

	52 semanas de tratamento		26 semanas de tratamento	
	Tresiba[1]	**Insulina glargina[1]**	**Tresiba[1]**	**Insulina detemir[1]**
N.º	**472**	**157**	**302**	**153**
HbA_{1c} (%)				
Conclusão do ensaio	7,3	7,3	7,3	7,3
Alteração média	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	Diferença: -0,01 [-0,14; 0,11]		*Diferença: -0,09[-0,23;0,05]*	
GPJ (mmol/L)				
Conclusão do ensaio	7,8	8,3	7,3	8,9
Alteração média	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	Diferença: -0,33 [-1,03; 0,36]		*Diferença: -1,66 [-2,37; -0,95]*	
Taxa de hipoglicemia (por ano de exposição do doente)				
Grave	0,21	0,16	0,31	0,39
Confirmada[2]	42,54	40,18	45,83	45,69
	Razão: 1,07 [0,89;1,28]		*Razão: 0,98 [0,80;1,20]*	
Noturna confirmada[2]	4,41	5,86	4,14	5,93
	Razão: 0,75 [0,59;0,96]		*Razão: 0,66 [0,49;0,88]*	

1 Regime uma vez ao dia + insulina aspártico para suprir as necessidades de insulina às refeições.
2 A hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados por glucose plasmática < 3,1 mmol/L ou pela necessidade de assistência do doente por parte de terceiros. A hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios ocorridos entre a meia-noite e as 6h da manhã.

Quadro 4 Resultados dos ensaios clínicos referentes a diabetes mellitus tipo 2 nunca antes tratada com insulina (início da terapêutica com insulina)

	52 semanas de tratamento		26 semanas de tratamento	
	Tresiba[1]	**Insulina glargina[1]**	**Tresiba[1]**	**Insulina glargina[1]**
N.º	**773**	**257**	**228**	**229**
HbA_{1c} (%)				
Conclusão do ensaio	7,1	7,0	7,0	6,9

Alteração média	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
	Diferença: 0,09 [-0,04; 0,22]		*Diferença: 0,04 [-0,11; 0,19]*	
GPJ (mmol/L)				
Conclusão do ensaio	5,9	6,4	5,9	6,3
Alteração média	-3,76	-3,30	-3,70	-3,38
	Diferença: -0,43 [-0,74; -0,13]		*Diferença: -0,42 [-0,78; -0,06]*	
Taxa de hipoglicemia (por ano de exposição do doente)				
Grave	0	0,02	0	0
Confirmada[2]	1,52	1,85	1,22	1,42
	Razão: 0,82 [0,64;1,04]		*Razão: 0,86 [0,58;1,28]*	
Noturna confirmada[2]	0,25	0,39	0,18	0,28
	Razão: 0,64 [0,42;0,98]		*Razão: 0,64 [0,30;1,37]*	

1 Regime uma vez ao dia + metformina ± inibidor DPP-IV.
2 A hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados por glucose plasmática < 3,1 mmol/L ou pela necessidade de assistência do doente por parte de terceiros. A hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios ocorridos entre a meia-noite e as 6h da manhã.

Quadro 5 Resultados dos ensaios clínicos referentes a diabetes mellitus tipo 2: esquerda – doentes já tratados com insulina, direita – doentes nunca antes tratados com insulina

	52 semanas de tratamento		26 semanas de tratamento	
	Tresiba[1]	**Insulina glargina[1]**	**Tresiba[2]**	**Sitagliptina[2]**
N.º	**744**	**248**	**225**	**222**
HbA_{1c}(%)				
Conclusão do ensaio	7,1	7,1	7,2	7,7
Alteração média	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
	Diferença: 0,08 [-0,05; 0,21]		*Diferença: -0,43 [-0,61; -0,24]*	
GPJ (mmol/L)				
Conclusão do ensaio	6,8	7,1	6,2	8,5
Alteração média	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	Diferença: -0,29 [-0,65; 0,06]		*Diferença: -2,17 [-2,59; -1,74]*	
Taxa de hipoglicemia (por ano de exposição do doente)				
Hipoglicemia grave	0,06	0,05	0,01	0
Confirmada[3]	11,09	13,63	3,07	1,26
	Razão: 0,82 [0,69;0,99]		*Razão: 3,81 [2,40;6,05]*	
Noturna confirmada[3]	1,39	1,84	0,52	0,30
	Razão: 0,75 [0,58;0,99]		*Razão: 1,93 [0,90;4,10]*	

1 Regime uma vez ao dia + insulina aspártico para suprir as necessidades de insulina às refeições ± metformina ± pioglitazona
2 Regime uma vez ao dia ± metformina SU/glinida ± pioglitazona
3 A hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados por glucose plasmática < 3,1 mmol/L ou pela necessidade de assistência do doente por parte de terceiros. A hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios ocorridos entre a meia-noite e as 6h da manhã.

Quadro 6 Resultados de um ensaio clínico com uma posologia flexível de Tresiba na diabetes mellitus tipo 2

	26 semanas de tratamento		
	Tresiba[1]	**Tresiba Flex[2]**	**Insulina glargina[3]**
N.º	**228**	**229**	**230**
HbA1c(%)			
Conclusão do ensaio	7,3	7,2	7,1
Alteração média	-1,07	-1,28	-1,26
	Diferença: -0,13 [-0,29; 0,03][5]	*Diferença: 0,04 [-0,12; 0,20]*	
GPJ (mmol/L)			
Conclusão do ensaio	5,8	5,8	6,2

Alteração média a partir do valor inicial	-2,91	-3,15	-2,78
	Diferença: 0,05 [-0,45; -0,35][5]	*Diferença: -0,42 [-0,82; -0,02]*	
Taxa de hipoglicemia (por ano de exposição do doente)			
Grave	0,02	0,02	0,02
Confirmada[4]	3,63	3,64	3,48
	Razão: 1,10 [0,79;1,52][6]	*Razão: 1,03 [0,75;1,40]*	
Noturna confirmada[4]	0,56	0,63	0,75
	Razão: 1,18 [0,66;2,12][6]	*Razão: 0,77 [0,44;1,35]*	

1 Regime uma vez ao dia (com a principal refeição noturna) + um ou dois dos seguintes medicamentos antidiabéticos orais: SU, metformina ou inibidor DPP-4.
2 Regime flexível de uma vez ao dia (intervalos de aproximadamente 8-40 horas entre as doses) + um ou dois dos seguintes medicamentos antidiabéticos orais SU, metformina ou inibidor DPP-4.
3 Regime uma vez ao dia + um ou dois dos seguintes medicamentos antidiabéticos orais: SU, metformina ou inibidor DPP-4.
4 A hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados por glucose plasmática < 3,1 mmol/L ou pela necessidade de assistência do doente por parte de terceiros. A hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios ocorridos entre a meia-noite e as 6h da manhã.
5 Diferença relativa a Tresiba Flex – Tresiba
6 Razão relativa a Tresiba Flex/Tresiba

Num ensaio clínico de 104 semanas, 57% dos doentes com diabetes tipo 2 tratados com Tresiba (insulina degludec) em combinação com metformina, alcançaram uma HbA_{1c} alvo <7% e os restantes doentes continuaram num ensaio aberto de 26 semanas e foram aleatorizados para adicionar liraglutido ou uma dose única de insulina aspártico (com a refeição principal). No braço da insulina degludec + liraglutido, a dose de insulina foi reduzida em 20% para minimizar o risco de hipoglicemia. A adição de liraglutido resultou numa maior redução estatisticamente significativa da HbA_{1c} (-0,73% para o liraglutido *vs* -0,40% para o comparador, médias estimadas) e peso corporal (-3,03 *vs* 0,72 kg, médias estimadas). A taxa de episódios de hipoglicemia (por doente ano de exposição) foi significativamente mais baixa do ponto de vista estatístico com a adição de liraglutido, quando comparada com a adição de uma dose única de insulina aspártico (1,0 *vs* 8,15; razão: 0,13; 95% CI: 0,08 a 0,21).

<u>População pediátrica</u>

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tresiba em:

- Recém-nascidos e bebés desde o nascimento até menos de 12 meses de idade com diabetes mellitus tipo 1 e crianças desde o nascimento até menos de 10 anos de idade com diabetes mellitus tipo 2, com base no facto de a doença ou condição à qual o medicamento específico se destina não ocorrer no subgrupo pediátrico especificado (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A eficácia e segurança de Tresiba foram estudadas num ensaio clínico 1:1, aleatorizado e controlado, em crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1 durante um período de 26 semanas (n=350), seguido de um período de prolongamento de 26 semanas (n=280). O grupo de doentes no braço de Tresiba incluiu 43 crianças com idades de 1–5 anos, 70 crianças com idades de 6–11 anos e 61 adolescentes com idades de 12–17 anos. Tresiba administrado uma vez ao dia demonstrou uma redução semelhante da HbA_{1c} na semana 52 e uma maior redução da GPJ desde a linha de base *versus* o medicamento comparador insulina detemir administrada uma ou duas vezes ao dia. Este resultado foi conseguido com doses diárias de Tresiba 30% mais baixas comparativamente à insulina detemir. As taxas (episódios por doente ano de exposição) de hipoglicemia grave (definição *ISPAD*; 0,51 *vs* 0,33), hipoglicemia confirmada (57,71 *vs* 54,05) e hipoglicemia noturna confirmada (6,03 *vs* 7,60) foram comparáveis com Tresiba *vs* insulina detemir. Em ambos os braços de tratamento, as crianças

com idades de 6–11 anos tiveram uma taxa de hipoglicemia confirmada numericamente mais alta do que os outros grupos etários. Foi observada uma taxa de hipoglicemia grave numericamente mais alta nas crianças com idades de 6–11 anos no braço de Tresiba. A taxa de episódios de hiperglicemia com cetose foi significativamente mais baixa com Tresiba *versus* a insulina detemir, 0,68 e 1,09, respetivamente. Não foram identificados problemas de segurança com Tresiba no que respeita a acontecimentos adversos e parâmetros de segurança padrão. O desenvolvimento de anticorpos foi esparso e não teve impacto clínico. Os dados de eficácia e segurança para os doentes adolescentes com diabetes mellitus tipo 2 foram extrapolados dos dados de doentes adolescentes e adultos com diabetes mellitus tipo 1 e doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2. Os resultados apoiam a utilização de Tresiba em doentes adolescentes com diabetes mellitus tipo 2.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após injeção subcutânea, formam-se multi-hexâmeros solúveis e estáveis, criando um depósito de insulina no tecido subcutâneo. Os monómeros de insulina degludec separam-se gradualmente dos multi-hexâmeros, proporcionando, assim, uma libertação lenta e contínua da insulina degludec na circulação e originando as propriedades farmacocinéticas de ação ultra lenta.

A concentração sérica no estado estacionário é obtida após 2-3 dias de administração diária de Tresiba.

Durante um período de 24 horas com o tratamento uma vez ao dia, a exposição à insulina degludec distribuiu-se uniformemente pelas primeiras e segundas 12 horas. A razão entre $AUC_{GIR,0\text{-}12h,SS}$ e $AUC_{GIR,\tau,SS}$ foi de 0,5.

Distribuição

A afinidade da insulina degludec para a albumina sérica corresponde a uma ligação às proteínas plasmáticas > 99% no plasma humano.

Biotransformação

A degradação da insulina degludec é semelhante à da insulina humana; todos os metabolitos formados são inativos.

Eliminação

A semi-vida após a administração subcutânea de Tresiba é determinada pela taxa de absorção a partir do tecido subcutâneo. A semi-vida de Tresiba é de aproximadamente 25 horas, independentemente da dose.

Linearidade

Observou-se uma proporcionalidade da dose na exposição total após administração subcutânea dentro dos limites da dose terapêutica. Em comparação direta, os requisitos de bioequivalência são cumpridos para Tresiba 100 unidades/mL e Tresiba 200 unidades/mL (com base na $AUC_{IDeg,\tau,SS}$ e $C_{max,\ IDeg,SS}$).

Género

Não existe qualquer diferença nas propriedades farmacocinéticas de Tresiba no que respeita ao género.

Doentes idosos, raça, compromisso renal e hepático

Não existe qualquer diferença na farmacocinética da insulina degludec entre doentes idosos e doentes adultos mais jovens, entre raças ou entre indivíduos saudáveis e doentes com compromisso renal ou hepático.

População pediátrica

As propriedades farmacocinéticas da insulina degludec em crianças (1–11 anos) e adolescentes (12–18 anos) no estado estacionário foram comparáveis às observadas em adultos com diabetes mellitus tipo 1. A exposição total após uma única dose foi, no entanto, mais elevada nas crianças e adolescentes do que nos adultos com diabetes mellitus tipo 1.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam preocupações relativas à segurança para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

A taxa de mitogenicidade em relação ao potencial metabólico da insulina degludec é comparável à da insulina humana.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Glicerol
Metacresol
Fenol
Acetato de zinco
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

A adição de substâncias a Tresiba pode causar degradação da insulina degludec.

Tresiba não deve ser adicionado a líquidos para perfusão.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

Após a abertura inicial, o produto pode ser conservado até um máximo de 8 semanas. Não conservar acima de 30°C. Pode ser conservado no frigorífico (2ºC – 8ºC).

6.4 Precauções especiais de conservação

Antes da primeira utilização:
Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Manter afastado do gerador de frio.
Não congelar.
Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz.

Após a abertura inicial ou quando transportado como sobressalente:
Não conservar acima de 30°C. Pode ser conservado no frigorífico (2ºC – 8ºC).
Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz.

Para informação sobre as condições de conservação do medicamento após a abertura inicial, ver

secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

3 mL de solução num cartucho (vidro tipo 1) com um êmbolo (halobutil) e uma rolha (halobutil/polisopreno) contido numa caneta pré-cheia, multidose, descartável de polipropileno.

Embalagens de 1 (com ou sem agulhas), 2 (sem agulhas), 3 (sem agulhas) e embalagem múltipla contendo 6 (2 embalagens de 3) (sem agulhas) canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A caneta pré-cheia (FlexTouch) foi concebida para ser utilizada com as agulhas para injeção NovoFine/NovoTwist até 8 mm de comprimento.
Administra 2–160 unidades com aumentos de 2 unidades. Devem seguir-se as instruções pormenorizadas fornecidas com a caneta pré-cheia.

A caneta pré-cheia (FlexTouch) destina-se exclusivamente a utilização individual. A caneta pré-cheia não deve ser enchida novamente.

Tresiba não pode ser utilizado se a solução não tiver um aspeto límpido e incolor.

Se Tresiba tiver sido congelado não pode ser utilizado.

O doente deverá eliminar a agulha após cada injeção.

Quaisquer resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Para instruções detalhadas de utilização, ver o folheto informativo.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/807/009
EU/1/12/807/006
EU/1/12/807/010
EU/1/12/807/012
EU/1/12/807/013
EU/1/12/807/015

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de Janeiro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tresiba 100 unidades/mL solução injetável em cartucho

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL de solução contém 100 unidades de insulina degludec* (equivalentes a 3,66 mg de insulina degludec).

Um cartucho contém 300 unidades de insulina degludec em 3 mL de solução.

*Produzida em *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável. (Penfill).

Solução límpida, incolor, neutra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças a partir de 1 ano de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tresiba é uma insulina basal de ação ultra lenta para administração subcutânea uma vez ao dia, a qualquer hora do dia, preferencialmente à mesma hora todos os dias.

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

Nos doentes com diabetes mellitus tipo 2, Tresiba pode ser administrado isoladamente ou em qualquer associação com medicamentos antidiabéticos orais, agonistas dos recetores GLP-1 e insulina em bólus (ver secção 5.1).

No caso de diabetes mellitus tipo 1, Tresiba tem de ser associado à insulina de ação curta/rápida, de modo a suprir as necessidades de insulina às refeições.

A administração de Tresiba deve ser efetuada de acordo com as necessidades individuais do doente. É recomendado otimizar o controlo glicémico através do ajuste das doses com base na glucose plasmática em jejum.

Tal como acontece com todas as insulinas, pode ser necessário um ajuste da dose se os doentes aumentarem a atividade física, alterarem a sua dieta habitual ou durante uma doença concomitante.

Flexibilidade na hora de administração

Nos casos em que não seja possível a administração à mesma hora do dia, Tresiba permite flexibilidade na hora de administração da insulina, (ver secção 5.1). É necessário garantir sempre um mínimo de 8 horas entre injeções.

Os doentes que se esqueçam de administrar uma dose são aconselhados a tomá-la logo que se apercebam de tal e que, posteriormente, retomem a sua posologia habitual de uma vez ao dia.

Início da terapêutica

Doentes com diabetes mellitus tipo 2
A dose diária inicial recomendada é de 10 unidades, seguida de ajustes da posologia a nível individual.

Doentes com diabetes mellitus tipo 1
Tresiba deve ser utilizado uma vez ao dia com insulina prandial e requer ajustes subsequentes da posologia a nível individual.

Transferência de outras insulinas

Recomenda-se uma monitorização cuidadosa da glucose durante a transferência e nas semanas seguintes de utilização. Poderá ser necessário ajustar as doses e a hora de administração de insulinas de ação rápida ou de ação curta simultâneas ou de outros tratamentos antidiabéticos concomitantes.

Doentes com diabetes mellitus tipo 2
Nos doentes com diabetes tipo 2 com terapêutica de insulina basal, basal-bólus, pré-misturada ou misturada pelo doente, a alteração de insulina basal para Tresiba pode ser efetuada unidade a unidade com base na dose de insulina basal anterior, seguindo-se os ajustes da posologia a nível individual.

Doentes com diabetes mellitus tipo 1
Na maior parte dos doentes com diabetes tipo 1, a alteração de insulina basal para Tresiba pode ser efetuada unidade a unidade com base na dose de insulina basal anterior, com ajustes subsequentes da posologia a nível individual. Nos doentes com diabetes tipo 1 que efetuem a transferência de insulina basal duas vezes ao dia ou com HbA_{1c} < 8,0% no momento da transferência, a dose de Tresiba tem de ser determinada a nível individual. Deverá ser considerada a redução da dose, seguida do ajuste na dose individual, com base na resposta glicémica.

Utilização de Tresiba em combinação com agonistas dos recetores GLP-1 em doentes com diabetes mellitus tipo 2

Quando Tresiba é adicionado a agonistas dos recetores GLP-1, a dose inicial diária recomendada é de 10 unidades, seguida de ajustes de dose individuais.

Quando os agonistas dos recetores GLP-1 são adicionados a Tresiba, é recomendada a redução da dose de Tresiba em 20%, para minimizar o risco de hipoglicemia. Posteriormente, a dose deverá ser ajustada individualmente.

Populações especiais

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Tresiba pode ser usado nos doentes idosos. Deverá intensificar-se a monitorização da glucose e ajustar-se a dose de insulina a nível individual (ver secção 5.2).

Compromisso renal e hepático

Tresiba pode ser usado nos doentes com compromisso renal e hepático. Deverá intensificar-se a monitorização da glucose e ajustar-se a dose de insulina a nível individual (ver secção 5.2).

População pediátrica

Tresiba pode ser usado em adolescentes e crianças a partir de 1 ano de idade (ver secção 5.1). Aquando da transferência da insulina basal para Tresiba, deve ser considerada a redução da dose de insulina basal e em bolus a nível individual, de forma a minimizar o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4).

Modo de administração

Tresiba destina-se a ser administrado somente por via subcutânea.

Tresiba não pode ser administrado por via intravenosa, uma vez que pode originar uma hipoglicemia grave.
Tresiba não pode ser administrado por via intramuscular, uma vez que pode alterar a absorção.
Tresiba não pode ser utilizado em bombas de perfusão de insulina.

Tresiba é administrado por via subcutânea através de injeção na coxa, na parte superior do braço ou na parede abdominal. Os locais de injeção deverão ser sempre alternados dentro da mesma área, para reduzir o risco de lipodistrofia.

Tresiba é fornecido num cartucho (Penfill) concebido para ser utilizado com os sistemas de administração de insulina da Novo Nordisk e com as agulhas para injeção NovoFine ou NovoTwist.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipoglicemia

A omissão de uma refeição ou a realização de exercício físico vigoroso não planeado podem conduzir a hipoglicemia.

Pode ocorrer um episódio de hipoglicemia se a dose de insulina for demasiado elevada em relação às necessidades de insulina (ver secções 4.5, 4.8 e 4.9).
Nas crianças deve haver o cuidado de conciliar as doses de insulina (especialmente em regimes basal bolus) com a ingestão de comida e as atividades físicas, de forma a minimizar o risco de hipoglicemia.

Os doentes que registam uma melhoria significativa no controlo da glicemia (por exemplo pela terapêutica intensiva de insulina) podem sentir uma mudança nos sintomas habituais de aviso de hipoglicemia, pelo que têm de ser devidamente prevenidos. Os sintomas de aviso habituais podem desaparecer em doentes com diabetes de longa duração.

As doenças concomitantes, especialmente infeções e estados febris, normalmente aumentam as necessidades de insulina do doente. As doenças concomitantes do rim, fígado ou que afetem as glândulas suprarrenais, pituitária ou tiróidea, podem requerer alterações da dose de insulina.

Tal como acontece com outras insulinas basais, o efeito prolongado de Tresiba poderá retardar a recuperação de um episódio de hipoglicemia.

Hiperglicemia

É recomendada a administração de insulina de ação rápida em episódios de hiperglicemia grave.

Uma dose inadequada e/ou a descontinuação do tratamento, em doentes que necessitem de insulina, pode conduzir a hiperglicemia e cetoacidose diabética. Além disso, as doenças concomitantes, especialmente as infeções, podem conduzir a hiperglicemia e, consequentemente, aumentar as necessidades de insulina.

Habitualmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia surgem de forma gradual, ao longo de um período de horas ou dias. Incluem sede, aumento da frequência urinária, náuseas, vómitos, sonolência, pele seca com vermelhidão, boca seca, perda de apetite, bem como hálito cetónico. Na diabetes mellitus tipo 1, os episódios hiperglicémicos não tratados podem conduzir, eventualmente, a uma cetoacidose diabética, que é potencialmente letal.

Transferência de outras insulinas

A transferência de um doente para outro tipo, marca ou fabricante de insulina tem de ser efetuada sob supervisão médica e pode resultar numa necessidade de alteração da posologia.

Associação de pioglitazona com insulinas

Foram comunicados casos de insuficiência cardíaca quando a pioglitazona foi utilizada em associação com a insulina, especialmente em doentes com fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Esta situação deverá ser tida em conta quando o tratamento com a associação de pioglitazona com Tresiba for considerado. Se esta associação for usada, os doentes devem ser vigiados relativamente a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso e edema. A pioglitazona deve ser descontinuada caso ocorra qualquer deterioração dos sintomas cardíacos.

Distúrbios oculares

A intensificação da terapêutica com insulina com uma melhoria súbita do controlo glicémico pode estar associada a um agravamento temporário da retinopatia diabética, ao passo que o bom controlo glicémico prolongado diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

Evitar erros na utilização do medicamento

Os doentes devem receber instruções no sentido de verificar sempre o rótulo da insulina antes de cada injeção, de modo a evitar trocas acidentais entre Tresiba e outras insulinas.

Os doentes devem verificar visualmente as unidades marcadas no marcador de doses da caneta. Assim, os doentes que se autoinjetam devem poder ver o marcador de doses na caneta. Os doentes invisuais ou com alterações da visão devem receber instruções no sentido de obter sempre ajuda/assistência de outra pessoa que não tenha problemas de visão e saiba utilizar o sistema de administração de insulina.

Anticorpos contra a insulina

A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos. Em casos raros, a presença destes anticorpos contra a insulina pode originar a necessidade de um ajuste da dose, de forma a corrigir a tendência para hiper ou hipoglicemia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Sabe-se que existem alguns medicamentos que podem interagir com o metabolismo da glucose.

As seguintes substâncias podem reduzir as necessidades de insulina

Antidiabéticos orais, agonistas de recetores GLP-1, inibidores da monoaminoxidase (IMAOs),

beta-bloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), salicilatos, esteroides anabolizantes e sulfonamidas.

As seguintes substâncias podem aumentar as necessidades de insulina

Contracetivos orais, tiazidas, glucocorticoides, hormonas da tiroide, simpaticomiméticos, hormona do crescimento e danazol.

Os beta-bloqueadores podem ocultar os sintomas de hipoglicemia.

O octreótido/lanreótido podem ou aumentar ou reduzir as necessidades de insulina.

O álcool pode intensificar ou reduzir o efeito hipoglicémico da insulina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe experiência clínica com a utilização de Tresiba em mulheres grávidas.

Os estudos de reprodução em animais não revelaram qualquer diferença entre a insulina degludec e a insulina humana no que se refere à embriotoxicidade e à teratogenicidade.

Em geral, recomenda-se uma intensificação do controlo da glicemia e da monitorização das mulheres grávidas que sofrem de diabetes durante o período da gravidez, bem como das mulheres que tencionam engravidar. As necessidades de insulina geralmente diminuem durante o primeiro trimestre, aumentando no segundo e terceiro trimestres. De um modo geral, após o parto, as necessidades de insulina voltam rapidamente aos valores pré-gravidez.

Amamentação

Não existe experiência clínica com Tresiba durante a amamentação. Em ratos, a insulina degludec foi excretada no leite; a concentração no leite foi inferior à concentração no plasma.

Desconhece-se se a insulina degludec é excretada no leite humano. Não são esperados quaisquer efeitos metabólicos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados.

Fertilidade

Os estudos de reprodução em animais com insulina degludec não revelaram quaisquer efeitos nefastos no que respeita à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A capacidade de concentração e de reação do doente pode diminuir como resultado da hipoglicemia. Este facto pode constituir um fator de risco em situações nas quais estas capacidades sejam de especial importância (por exemplo, condução de automóveis ou utilização de máquinas).

É necessário aconselhar os doentes a tomarem precauções, de modo a evitarem a hipoglicemia durante a condução. Este facto é particularmente importante nos doentes que têm uma perceção reduzida ou inexistente dos sinais de aviso de hipoglicemia, ou que sofrem de hipoglicemias frequentes. Nestas circunstâncias, deverá refletir-se se é aconselhável a condução.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa notificada mais frequentemente durante o tratamento é a hipoglicemia (ver secção 'Descrição de reações adversas selecionadas' abaixo).

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas descritas abaixo baseiam-se em dados de ensaios clínicos e são classificadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos segundo o MedDRA. As categorias de frequência são definidas de acordo com a seguinte convenção: Muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência
Doenças do sistema imunitário	*Raros* - Hipersensibilidade
	Raros - Urticária
Doenças do metabolismo e da nutrição	*Muito frequentes* - Hipoglicemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	*Pouco frequentes* - Lipodistrofia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	*Frequentes* - Reações no local de injeção
	Pouco frequentes - Edema periférico

Descrição de reações adversas selecionadas

Doenças do sistema imunitário

Com as preparações de insulina, podem ocorrer reações alérgicas. As reações alérgicas de tipo imediato à própria insulina ou aos excipientes acarretam um potencial risco de vida.

Com Tresiba, foi comunicada a ocorrência rara de hipersensibilidade (manifestada através de tumefação da língua e lábios, diarreia, náuseas, cansaço e prurido) e urticária.

Hipoglicemia

Pode ocorrer hipoglicemia se a dose de insulina for superior à dose que é necessária. A hipoglicemia grave pode conduzir a inconsciência e/ou convulsões, podendo resultar em lesões temporárias ou permanentes da função cerebral ou mesmo morte. Normalmente, os sintomas de hipoglicemia ocorrem subitamente. Podem incluir suores frios, pele pálida e fria, fadiga, nervosismo ou tremores, ansiedade, sensação invulgar de cansaço ou fraqueza, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, cefaleias, náuseas e palpitações.

Lipodistrofia

A lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia, lipoatrofia) pode ocorrer no local de injeção. A rotação contínua dos locais de injeção dentro de uma determinada área de injeção pode ajudar a reduzir o risco de desenvolver estas reações.

Reações no local da injeção

Ocorreram reações no local da injeção (incluindo hematoma no local da injeção, dor, hemorragia, eritema, nódulos, tumefação, descoloração, prurido, ardor e massa no local de injeção) nos doentes tratados com Tresiba. Estas reações são habitualmente ligeiras e transitórias e, normalmente, desaparecem com a continuação do tratamento.

População pediátrica

Tresiba foi administrado a crianças e adolescentes com idade até 18 anos para investigação das propriedades farmacocinéticas (ver secção 5.2). A segurança e eficácia foram demonstradas num ensaio a longo prazo em crianças com idades entre 1 e menos de 18 anos. A frequência, tipo e gravidade das reações adversas na população pediátrica não indicam diferenças relativamente à

experiência existente na generalidade da população com diabetes (ver secção 5.1).

Outras populações especiais

Com base nos resultados dos ensaios clínicos, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas observadas nos doentes idosos e nos doentes com compromisso renal ou hepático não indicam quaisquer diferenças relativamente à maior experiência de utilização na população geral.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não é possível definir uma sobredosagem específica de insulina; contudo, pode desenvolver-se uma hipoglicemia em estádios sequenciais se forem administradas ao doente doses de insulina superiores às necessárias:

- Episódios ligeiros de hipoglicemia podem ser tratados por administração oral de glucose ou outros produtos que contenham açúcar. Assim, recomenda-se que o doente tenha sempre consigo produtos que contenham glucose.

- Episódios graves de hipoglicemia, em que o doente não consegue tratar de si próprio, podem ser tratados com glucagom (0,5 a 1 mg) administrado por via intramuscular ou subcutânea por uma pessoa com experiência, ou com glucose administrada por via intravenosa por um profissional de saúde. Deve ser administrada glucose por via intravenosa se o doente não responder ao glucagom dentro de 10 a 15 minutos. Depois do doente ter recuperado a consciência, recomenda-se a administração oral de hidratos de carbono como forma de prevenção de recaídas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterâpeutico: Medicamentos usados na diabetes. Insulinas e análogos injetáveis, ação lenta. Código ATC: A10AE06.

Mecanismo de ação

A insulina degludec liga-se especificamente ao recetor de insulina humana e tem os mesmos efeitos farmacológicos da insulina humana.

O efeito de diminuição da glucose sanguínea provocado pela insulina deve-se à fácil assimilação da glucose após a ligação da insulina aos recetores das células adiposas e musculares e à inibição simultânea da libertação de glucose pelo fígado.

Efeitos farmacodinâmicos

Tresiba é uma insulina basal que forma multi-hexâmeros solúveis após injeção subcutânea, resultando num depósito a partir do qual a insulina degludec é absorvida contínua e lentamente pela circulação, originando um efeito uniforme e estável de diminuição da glucose de Tresiba (ver figura 1). Durante um período de 24 horas com o tratamento uma vez ao dia, o efeito de diminuição da glucose de Tresiba, por oposição à insulina glargina, distribuiu-se uniformemente pelas primeiras e segundas

12 horas ($AUC_{GIR,0-12h,SS}/AUC_{GIR,total,SS}$ = 0,5).

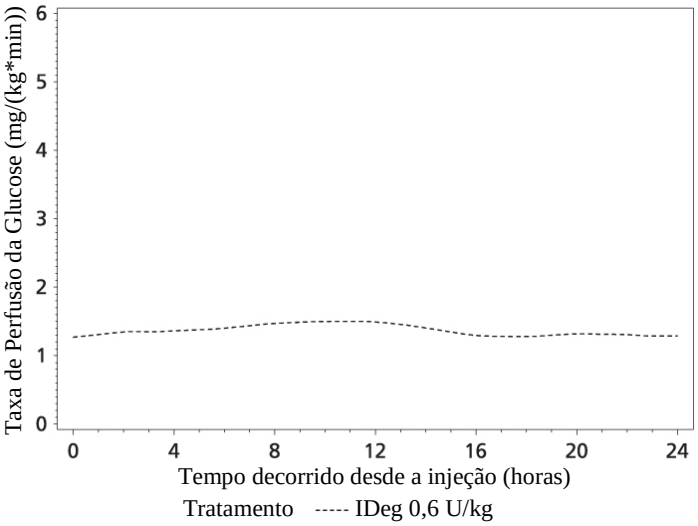


Figura 1
Perfis de taxa de perfusão da glucose, estado estacionário, consistente - Perfis médios 0-24 horas - IDeg 100 U/mL 0,6U/kg - Ensaio 1987

A duração da ação de Tresiba é superior a 42 horas dentro dos limites da dose terapêutica.

O estado estacionário irá ocorrer 2–3 dias após a administração das doses.

A ação de diminuição da glucose da insulina degludec no estado estacionário mostra uma variabilidade dia a dia quatro vezes menor em termos de Coeficientes de Variação (CV) do efeito de diminuição da glucose durante 0-24 horas ($AUC_{GIR,\tau,SS}$) e 2–24 horas ($AUC_{GIR2-24h,SS}$) em comparação com a insulina glargina¸ ver Quadro 1.

Quadro 1 Variabilidade dia a dia entre doentes no efeito de diminuição da glucose de Tresiba e insulina glargina no estado estacionário em doentes com diabetes mellitus tipo 1

	Insulina degludec (N26) (CV%)	Insulina glargina (N27) (CV%)
Variabilidade dia a dia no efeito de diminuição da glucose durante um intervalo entre as doses ($AUC_{GIR,\tau,SS}$)	20	82
Variabilidade dia a dia no efeito de diminuição da glucose de 2-24 horas ($AUC_{GIR2-24h,SS}$)	22	92

CV: coeficiente de variação entre doentes em %
SS: Estado Estacionário
$AUC_{GIR,2-24h}$: efeito metabólico nas últimas 22 horas do intervalo entre as doses (ou seja, não influenciado pela insulina i.v. durante o período de realização da técnica clamp)

O efeito de diminuição da glucose total de Tresiba aumenta em proporção linear ao aumento das doses.

Não se registou qualquer diferença clinicamente relevante na farmacodinâmica de Tresiba entre doentes idosos e doentes adultos mais jovens.

Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados 11 ensaios clínicos multinacionais com a duração de 26 semanas ou 52 semanas, controlados, abertos, aleatórios, paralelos, de terapêutica por objetivos, abrangendo 4275 doentes

(1102 indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 e 3173 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2) aos quais foi administrado Tresiba.

O efeito de Tresiba foi testado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 (Quadro 3), em doentes nunca antes tratados com insulina (início da terapêutica com insulina na diabetes mellitus tipo 2, quadro 4) e em doentes já tratados com insulina (intensificação da terapêutica com insulina na diabetes mellitus tipo 2, Quadro 5), com horas de administração fixas e flexíveis (Quadro 6), e não se confirmou inferioridade na redução da HbA_{1c} desde o início até à conclusão do ensaio, em todos os ensaios face a todos os medicamentos comparadores (insulina detemir e insulina glargina). As melhorias na HbA_{1c} não foram inferiores comparativamente a outras insulinas, mas, no que diz respeito à sitagliptina, Tresiba foi mesmo, em termos estatísticos, significativamente superior na redução da HbA_{1c} (Quadro 5).

Numa meta-análise planeada prospetivamente em sete ensaios de confirmação de terapêutica por objetivos, em doentes com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, Tresiba foi superior, uma vez que apresentou um menor número de episódios hipoglicémicos confirmados resultantes do tratamento (com um benefício na diabetes mellitus tipo 2, ver quadro 2) e de episódios hipoglicémicos noturnos confirmados em comparação com a insulina glargina (administrada de acordo com a posologia aprovada). A redução na hipoglicemia obteve-se com um nível médio de GPJ inferior com Tresiba em comparação com insulina glargina.

Quadro 2 Resultados da meta-análise de hipoglicemia

	Hipoglicemia confirmada[a]	
Proporção de risco estimada (Insulina degludec/Insulina glargina)	Total	Noturna
Diabetes mellitus tipo 1 + tipo 2 (combinadas)	0,91*	0,74*
Período de manutenção [b]	0,84*	0,68*
Doentes geriátricos ≥ 65 anos	0,82	0,65*
Diabetes mellitus tipo 1	1,10	0,83
Período de manutenção [b]	1,02	0,75*
Diabetes mellitus tipo 2	0,83*	0,68*
Período de manutenção [b]	0,75*	0,62*
Apenas terapêutica basal em doentes nunca antes tratados com insulina	0,83*	0,64*

*Estatisticamente significativo [a] A hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados por glucose plasmática < 3,1 mmol/L ou pela necessidade de assistência do doente por parte de terceiros. A hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios ocorridos entre a meia-noite e as 6h da manhã. [b] Episódios a partir da semana 16

Não se constatou qualquer desenvolvimento clinicamente relevante de anticorpos contra a insulina após o tratamento prolongado com Tresiba.

Quadro 3 Resultados dos ensaios clínicos referentes a diabetes mellitus tipo 1

	52 semanas de tratamento		26 semanas de tratamento	
	Tresiba[1]	**Insulina glargina[1]**	**Tresiba[1]**	**Insulina detemir[1]**
N.º	**472**	**157**	**302**	**153**
HbA_{1c} (%)				
Conclusão do ensaio	7,3	7,3	7,3	7,3
Alteração média	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	Diferença: -0,01 [-0,14; 0,11]		*Diferença: -0,09[-0,23;0,05]*	
GPJ (mmol/L)				
Conclusão do ensaio	7,8	8,3	7,3	8,9
Alteração média	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62

	Diferença: -0,33 [-1,03; 0,36]		*Diferença: -1,66 [-2,37; -0,95]*	
Taxa de hipoglicemia (por ano de exposição do doente)				
Grave	0,21	0,16	0,31	0,39
Confirmada[2]	42,54	40,18	45,83	45,69
	Razão: 1,07 [0,89;1,28]		*Razão: 0,98 [0,80;1,20]*	
Noturna confirmada[2]	4,41	5,86	4,14	5,93
	Razão: 0,75 [0,59;0,96]		*Razão: 0,66 [0,49;0,88]*	

1 Regime uma vez ao dia + insulina aspártico para suprir as necessidades de insulina às refeições.
2 A hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados por glucose plasmática < 3,1 mmol/L ou pela necessidade de assistência do doente por parte de terceiros. A hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios ocorridos entre a meia-noite e as 6h da manhã.

Quadro 4 Resultados dos ensaios clínicos referentes a diabetes mellitus tipo 2

	52 semanas de tratamento		26 semanas de tratamento	
	Tresiba[1]	**Insulina glargina[1]**	**Tresiba[1]**	**Insulina glargina[1]**
N.º	**773**	**257**	**228**	**229**
HbA_{1c} (%)				
Conclusão do ensaio	7,1	7,0	7,0	6,9
Alteração média	-1,06	-1,19	-1,30	-1,32
	Diferença: 0,09 [-0,04; 0,22]		*Diferença: 0,04 [-0,11; 0,19]*	
GPJ (mmol/L)				
Conclusão do ensaio	5,9	6,4	5,9	6,3
Alteração média	-3,76	-3,30	-3,70	-3,38
	Diferença: -0,43 [-0,74; -0,13]		*Diferença: -0,42 [-0,78; -0,06]*	
Taxa de hipoglicemia (por ano de exposição do doente)				
Grave	0	0,02	0	0
Confirmada[2]	1,52	1,85	1,22	1,42
	Razão: 0,82 [0,64;1,04]		*Razão: 0,86 [0,58;1,28]*	
Noturna confirmada[2]	0,25	0,39	0,18	0,28
	Razão: 0,64 [0,42;0,98]		*Razão: 0,64 [0,30;1,37]*	

1 Regime uma vez ao dia + metformina ± inibidor DPP-IV.
2 A hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados por glucose plasmática < 3,1 mmol/L ou pela necessidade de assistência do doente por parte de terceiros. A hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios ocorridos entre a meia-noite e as 6h da manhã.

Quadro 5 Resultados dos ensaios clínicos referentes a diabetes mellitus tipo 2: esquerda – doentes já tratados com insulina, direita – doentes nunca antes tratados com insulina

	52 semanas de tratamento		26 semanas de tratamento	
	Tresiba[1]	**Insulina glargina[1]**	**Tresiba[2]**	**Sitagliptina[2]**
N.º	**744**	**248**	**225**	**222**
HbA_{1c}(%)				
Conclusão do ensaio	7,1	7,1	7,2	7,7
Alteração média	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
	Diferença: 0,08 [-0,05; 0,21]		*Diferença: -0,43 [-0,61; -0,24]*	
GPJ (mmol/L)				
Conclusão do ensaio	6,8	7,1	6,2	8,5
Alteração média	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	Diferença: -0,29 [-0,65; 0,06]		*Diferença: -2,17 [-2,59; -1,74]*	
Taxa de hipoglicemia (por ano de exposição do doente)				
Hipoglicemia grave	0,06	0,05	0,01	0
Confirmada[3]	11,09	13,63	3,07	1,26
	Razão: 0,82 [0,69;0,99]		*Razão: 3,81 [2,40;6,05]*	
Noturna confirmada[3]	1,39	1,84	0,52	0,30
	Razão: 0,75 [0,58;0,99]		*Razão: 1,93 [0,90;4,10]*	

1 Regime uma vez ao dia + insulina aspártico para suprir as necessidades de insulina às refeições ± metformina ± pioglitazona

2 Regime uma vez ao dia ± metformina SU/glinida ± pioglitazona

3 A hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados por glucose plasmática < 3,1 mmol/L ou pela necessidade de assistência do doente por parte de terceiros. A hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios ocorridos entre a meia-noite e as 6h da manhã.

Quadro 6 Resultados de um ensaio clínico com uma posologia flexível de Tresiba na diabetes mellitus tipo 2

	26 semanas de tratamento		
	Tresiba[1]	**Tresiba Flex[2]**	**Insulina glargina[3]**
N.º	**228**	**229**	**230**
HbA1c(%)			
Conclusão do ensaio	7,3	7,2	7,1
Alteração média	-1,07	-1,28	-1,26
	Diferença: -0,13 [-0,29; 0,03][5]	*Diferença: 0,04 [-0,12; 0,20]*	
GPJ (mmol/L)			
Conclusão do ensaio	5,8	5,8	6,2
Alteração média a partir do valor inicial	-2,91	-3,15	-2,78
	Diferença: 0,05 [-0,45; -0,35][5]	*Diferença: -0,42 [-0,82; -0,02]*	
Taxa de hipoglicemia (por ano de exposição do doente)			
Grave	0,02	0,02	0,02
Confirmada[4]	3,63	3,64	3,48
	Razão: 1,10 [0,79;1,52][6]	*Razão: 1,03 [0,75;1,40]*	
Noturna confirmada[4]	0,56	0,63	0,75
	Razão: 1,18 [0,66;2,12][6]	*Razão: 0,77 [0,44;1,35]*	

1 Regime uma vez ao dia (com a principal refeição noturna) + um ou dois dos seguintes medicamentos antidiabéticos orais: SU, metformina ou inibidor DPP-4.
2 Regime flexível de uma vez ao dia (intervalos de aproximadamente 8-40 horas entre as doses) + um ou dois dos seguintes medicamentos antidiabéticos orais SU, metformina ou inibidor DPP-4.
3 Regime uma vez ao dia + um ou dois dos seguintes medicamentos antidiabéticos orais: SU, metformina ou inibidor DPP-4.
4 A hipoglicemia confirmada foi definida como episódios confirmados por glucose plasmática < 3,1 mmol/L ou pela necessidade de assistência do doente por parte de terceiros. A hipoglicemia noturna confirmada foi definida como episódios ocorridos entre a meia-noite e as 6h da manhã.
5 Diferença relativa a Tresiba Flex – Tresiba
6 Razão relativa a Tresiba Flex/Tresiba

Num ensaio clínico de 104 semanas, 57% dos doentes com diabetes tipo 2 tratados com Tresiba (insulina degludec) em combinação com metformina, alcançaram uma HbA_{1c} alvo <7% e os restantes doentes continuaram num ensaio aberto de 26 semanas e foram aleatorizados para adicionar liraglutido ou uma dose única de insulina aspártico (com a refeição principal). No braço da insulina degludec + liraglutido, a dose de insulina foi reduzida em 20% para minimizar o risco de hipoglicemia. A adição de liraglutido resultou numa maior redução estatisticamente significativa da HbA_{1c} (-0,73% para o liraglutido *vs* -0,40% para o comparador, médias estimadas) e peso corporal (-3,03 *vs* 0,72 kg, médias estimadas). A taxa de episódios de hipoglicemia (por doente ano de exposição) foi significativamente mais baixa do ponto de vista estatístico com a adição de liraglutido, quando comparada com a adição de uma dose única de insulina aspártico (1,0 *vs* 8,15; razão: 0,13; 95% CI: 0,08 a 0,21).

<u>População pediátrica</u>

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tresiba em:

- Recém-nascidos e bebés desde o nascimento até menos de 12 meses de idade com diabetes mellitus tipo 1 e crianças desde o nascimento até menos de 10 anos de idade com diabetes mellitus tipo 2, com base no facto de a doença ou condição à qual o medicamento específico se destina não ocorrer no subgrupo pediátrico especificado (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A eficácia e segurança de Tresiba foram estudadas num ensaio clínico 1:1, aleatorizado e controlado, em crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1 durante um período de 26 semanas (n=350), seguido de um período de prolongamento de 26 semanas (n=280). O grupo de doentes no braço de Tresiba incluiu 43 crianças com idades de 1–5 anos, 70 crianças com idades de 6–11 anos e 61 adolescentes com idades de 12–17 anos. Tresiba administrado uma vez ao dia demonstrou uma redução semelhante da HbA_{1c} na semana 52 e uma maior redução da GPJ desde a linha de base *versus* o medicamento comparador insulina detemir administrada uma ou duas vezes ao dia. Este resultado foi conseguido com doses diárias de Tresiba 30% mais baixas comparativamente à insulina detemir. As taxas (episódios por doente ano de exposição) de hipoglicemia grave (definição *ISPAD*; 0,51 *vs* 0,33), hipoglicemia confirmada (57,71 *vs* 54,05) e hipoglicemia noturna confirmada (6,03 *vs* 7,60) foram comparáveis com Tresiba *vs* insulina detemir. Em ambos os braços de tratamento, as crianças com idades de 6–11 anos tiveram uma taxa de hipoglicemia confirmada numericamente mais alta do que os outros grupos etários. Foi observada uma taxa de hipoglicemia grave numericamente mais alta nas crianças com idades de 6–11 anos no braço de Tresiba. A taxa de episódios de hiperglicemia com cetose foi significativamente mais baixa com Tresiba *versus* a insulina detemir, 0,68 e 1,09, respetivamente. Não foram identificados problemas de segurança com Tresiba no que respeita a acontecimentos adversos e parâmetros de segurança padrão. O desenvolvimento de anticorpos foi esparso e não teve impacto clínico. Os dados de eficácia e segurança para os doentes adolescentes com diabetes mellitus tipo 2 foram extrapolados dos dados de doentes adolescentes e adultos com diabetes mellitus tipo 1 e doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2. Os resultados apoiam a utilização de Tresiba em doentes adolescentes com diabetes mellitus tipo 2.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após injeção subcutânea, formam-se multi-hexâmeros solúveis e estáveis, criando um depósito de insulina no tecido subcutâneo. Os monómeros de insulina degludec separam-se gradualmente dos multi-hexâmeros, proporcionando, assim, uma libertação lenta e contínua da insulina degludec na circulação.

A concentração sérica no estado estacionário é obtida após 2-3 dias de administração diária de Tresiba.

Durante um período de 24 horas com o tratamento uma vez ao dia, a exposição à insulina degludec distribuiu-se uniformemente pelas primeiras e segundas 12 horas. A razão entre $AUC_{GIR,0\text{-}12h,SS}$ e $AUC_{GIR,\tau,SS}$ foi de 0,5.

Distribuição

A afinidade da insulina degludec para a albumina sérica corresponde a uma ligação às proteínas plasmáticas > 99% no plasma humano.

Biotransformação

A degradação da insulina degludec é semelhante à da insulina humana; todos os metabolitos formados são inativos.

Eliminação

A semi-vida após a administração subcutânea de Tresiba é determinada pela taxa de absorção a partir do tecido subcutâneo. A semi-vida de Tresiba é de aproximadamente 25 horas, independentemente da dose.

Linearidade

Observou-se uma proporcionalidade da dose na exposição total após administração subcutânea dentro dos limites da dose terapêutica. Em comparação direta, os requisitos de bioequivalência são cumpridos para Tresiba 100 unidades/mL e Tresiba 200 unidades/mL (com base na $AUC_{IDeg,\tau,SS}$ e $C_{max,\ IDeg,SS}$).

Género

Não existe qualquer diferença nas propriedades farmacocinéticas de Tresiba no que respeita ao género.

Doentes idosos, raça, compromisso renal e hepático

Não existe qualquer diferença na farmacocinética da insulina degludec entre doentes idosos e doentes adultos mais jovens, entre raças ou entre indivíduos saudáveis e doentes com compromisso renal ou hepático.

População pediátrica

As propriedades farmacocinéticas da insulina degludec em crianças (1–11 anos) e adolescentes (12–18 anos) no estado estacionário foram comparáveis às observadas em adultos com diabetes mellitus tipo 1. A exposição total após uma única dose foi mais elevada nas crianças e adolescentes do que nos adultos com diabetes mellitus tipo 1.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam preocupações relativas à segurança para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, potencial carcinogénico e

toxicidade reprodutiva.

A taxa de mitogenicidade em relação ao potencial metabólico da insulina degludec é comparável à da insulina humana.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Glicerol
Metacresol
Fenol
Acetato de zinco
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

A adição de substâncias a Tresiba pode causar degradação da insulina degludec.

Tresiba não deve ser adicionado a líquidos para perfusão.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

Após a abertura inicial, o produto pode ser conservado até um máximo de 8 semanas. Não conservar acima de 30°C. Não refrigerar.

6.4 Precauções especiais de conservação

Antes da primeira utilização:
Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Manter afastado do gerador de frio.
Não congelar.

Após a abertura inicial ou quando transportado como sobressalente:
Não refrigerar. Não conservar acima de 30°C.
Manter os cartuchos dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Para informação sobre as condições de conservação do medicamento após a abertura inicial, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

3 mL de solução num cartucho (vidro tipo 1), com um êmbolo (halobutil) e uma rolha (halobutil/polisopreno) numa embalagem.

Embalagens de 5 ou 10 cartuchos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O cartucho (Penfill) foi concebido para ser utilizado com os sistemas de administração da Novo Nordisk (dispositivos resistentes para utilização repetida, não incluídos na embalagem) e com as agulhas para injeção NovoFine/NovoTwist até 8 mm de comprimento. Devem seguir-se as instruções pormenorizadas fornecidas com o sistema de administração.

O cartucho (Penfill) de Tresiba destina-se exclusivamente a utilização individual. O cartucho não deve ser enchido novamente.

Tresiba não pode ser utilizado se a solução não tiver um aspeto límpido e incolor.

Se Tresiba tiver sido congelado não pode ser utilizado.

O doente deverá eliminar a agulha após cada injeção.

Quaisquer resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Para instruções detalhadas de utilização, ver o folheto informativo.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/807/007
EU/1/12/807/008

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de Janeiro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Dinamarca

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização de risco**

Antes do lançamento, o Titular da AIM deverá fornecer um conjunto educacional dirigido a todos os médicos e enfermeiros que se espera que venham a estar envolvidos no tratamento e controlo de doentes diabéticos e a todos os farmacêuticos que se espera que venham a dispensar Tresiba.

O conjunto educacional visa aumentar a consciência para a introdução de uma nova dosagem de insulina no mercado Europeu e descrever as principais diferenças no *design* das embalagens e das canetas pré-cheias, com o objetivo de minimizar o risco de erros na utilização do medicamento e de troca entre as duas dosagens diferentes de Tresiba, bem como de outras insulinas.

O conjunto educacional deverá conter:
– Carta de comunicação aos Profissionais de Saúde, tal como descrito abaixo;
– Resumo das características do medicamento e folheto informativo;
– Poster para ser colocado em farmácias/centros de diabetes;
– Brochuras para os Doentes.

O Titular da AIM deverá assegurar que, antes de prescreverem ou dispensarem Tresiba, os profissionais de saúde são informados de que todos os doentes a quem seja prescrito Tresiba devem receber uma Brochura para o Doente e formação sobre a utilização correta da caneta pré-cheia.

O poster para as farmácias/centros de diabetes deverão conter os seguintes elementos-chave:
– Que Tresiba está disponível em duas dosagens;
– Principais diferenças no *design* das embalagens e das canetas pré-cheias;
– Assegurar que é mencionada a dosagem correta aquando da prescrição;
– Verificar sempre o rótulo da insulina antes da dispensa ao público, para assegurar que é dada a dosagem correta ao doente;
– Verificar sempre o rótulo da insulina antes de cada injeção, para evitar uma troca acidental entre as duas dosagens diferentes de Tresiba;
– Não utilizar fora da caneta pré-cheia (ex. seringas);
– Comunicar os erros na utilização do medicamento ou quaisquer efeitos secundários.

A Brochura para o Doente deve conter os seguintes elementos-chave:
– Que Tresiba está disponível em duas dosagens;
– Principais diferenças no *design* das embalagens e das canetas pré-cheias;
– Verificar sempre o rótulo da insulina antes de cada injeção, para evitar uma troca acidental entre as duas dosagens diferentes de Tresiba;
– Os doentes invisuais ou com alterações da visão devem ser instruídos no sentido de obter sempre ajuda/assistência de outra pessoa com boa visão e que saiba utilizar o sistema de administração de insulina;
– Utilizar sempre o marcador de doses e o indicador de dose para selecionar a dose. Não contar os cliques da caneta para selecionar a dose;
– Verificar quantas unidades foram selecionadas antes de injetar a insulina;
– O marcador de doses mostra o número de unidades, independentemente da dosagem, não devendo ser feita qualquer conversão;
– Comunicar os erros na utilização do medicamento ou quaisquer efeitos secundários.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá acordar o texto final da Carta de comunicação aos Profissionais de Saúde e o teor da Brochura para o Doente, juntamente com um plano de comunicação, com a Autoridade Competente em cada estado Membro, antes da distribuição do conjunto educacional no Estado Membro.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (caneta pré-cheia com 100 unidades/mL (FlexTouch))

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tresiba 100 unidades/mL solução injetável em caneta pré-cheia
insulina degludec

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta pré-cheia contém 300 unidades de insulina degludec em 3 mL de solução
1 mL de solução contém 100 unidades de insulina degludec (equivalentes a 3,66 mg)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Glicerol, metacresol, fenol, acetato de zinco, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável (FlexTouch)

1 x 3 mL
1 x 3 mL + 7 agulhas NovoFine
1 x 3 mL + 7 agulhas NovoTwist
5 x 3 mL

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

As agulhas não estão incluídas
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente se a solução tiver um aspeto límpido e incolor
Apenas para utilização individual

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Após a abertura inicial: Utilizar no prazo de 8 semanas

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C)
Não congelar
Após a abertura inicial: Não conservar acima de 30°C. Pode ser conservado no frigorífico (2ºC – 8ºC).
Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar a agulha após cada injeção

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/807/001 1 caneta de 3 mL
EU/1/12/807/002 1 caneta de 3 mL e 7 agulhas NovoFine
EU/1/12/807/003 1 caneta de 3 mL e 7 agulhas NovoTwist
EU/1/12/807/004 5 canetas de 3 mL

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tresiba caneta pré-cheia 100

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA CANETA (caneta pré-cheia com 100 unidades/mL (FlexTouch))

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tresiba 100 unidades/mL solução injetável
insulina degludec
FlexTouch

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via SC

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3 mL

6. OUTRAS

Novo Nordisk A/S

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RÓTULO DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (caneta pré-cheia com 100 unidades/mL (FlexTouch))

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tresiba 100 unidades/mL solução injetável em caneta pré-cheia
insulina degludec

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta pré-cheia contém 300 unidades de insulina degludec em 3 mL de solução
1 mL de solução contém 100 unidades de insulina degludec (equivalentes a 3,66 mg)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Glicerol, metacresol, fenol, acetato de zinco, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável (FlexTouch)

Embalagem múltipla: 10 (2 embalagens de 5) canetas pré-cheias de 3 mL

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente se a solução tiver um aspeto límpido e incolor
Apenas para utilização individual

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Após a abertura inicial: Utilizar no prazo de 8 semanas

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C)
Não congelar
Após a abertura inicial: Não conservar acima de 30°C. Pode ser conservado no frigorífico (2ºC – 8ºC).
Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar a agulha após cada injeção

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/807/005 10 canetas de 3 mL

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tresiba caneta pré-cheia 100

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (caneta pré-cheia com 100 unidades/mL (FlexTouch))

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tresiba 100 unidades/mL solução injetável em caneta pré-cheia
insulina degludec

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta pré-cheia contém 300 unidades de insulina degludec em 3 mL de solução
1 mL de solução contém 100 unidades de insulina degludec (equivalentes a 3,66 mg)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Glicerol, metacresol, fenol, acetato de zinco, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável (FlexTouch)

5 x 3 mL. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente se a solução tiver um aspeto límpido e incolor
Apenas para utilização individual

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Após a abertura inicial: Utilizar no prazo de 8 semanas

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C)
Não congelar
Após a abertura inicial: Não conservar acima de 30°C. Pode ser conservado no frigorífico (2ºC – 8ºC).
Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar a agulha após cada injeção

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/807/005 10 canetas de 3 mL

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tresiba caneta pré-cheia 100

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (caneta pré-cheia com 200 unidades/mL (FlexTouch))

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tresiba 200 unidades/mL solução injetável em caneta pré-cheia
insulina degludec

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta pré-cheia contém 600 unidades de insulina degludec em 3 mL de solução
1 mL de solução contém 200 unidades de insulina degludec (equivalentes a 7,32 mg)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Glicerol, metacresol, fenol, acetato de zinco, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável (FlexTouch)

1 x 3 mL
1 x 3 mL + 7 agulhas NovoFine
1 x 3 mL + 7 agulhas NovoTwist
2 x 3 mL
3 x 3 mL

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

As agulhas não estão incluídas
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

Advertência: Cada aumento é igual a 2 unidades
- a caneta mostra a dose

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente se a solução tiver um aspeto límpido e incolor
Apenas para utilização individual

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Após a abertura inicial: Utilizar no prazo de 8 semanas

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C)
Não congelar
Após a abertura inicial: Não conservar acima de 30°C. Pode ser conservado no frigorífico (2ºC – 8ºC).
Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar a agulha após cada injeção

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/807/009 1 caneta de 3 mL
EU/1/12/807/006 1 caneta de 3 mL e 7 agulhas NovoFine
EU/1/12/807/010 1 caneta de 3 mL e 7 agulhas NovoTwist
EU/1/12/807/012 2 canetas de 3 mL
EU/1/12/807/013 3 canetas de 3 mL

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tresiba caneta pré-cheia 200

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA CANETA (caneta pré-cheia com 200 unidades/mL (FlexTouch))

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tresiba 200 unidades/mL solução injetável
insulina degludec
FlexTouch

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via SC

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3 mL

6. OUTRAS

Novo Nordisk A/S

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RÓTULO DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (caneta pré-cheia com 200 unidades/mL (FlexTouch))

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tresiba 200 unidades/mL solução injetável em caneta pré-cheia
insulina degludec

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta pré-cheia contém 600 unidades de insulina degludec em 3 mL de solução
1 mL de solução contém 200 unidades de insulina degludec (equivalentes a 7,32 mg)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Glicerol, metacresol, fenol, acetato de zinco, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável (FlexTouch)

Embalagem múltipla: 6 (2 embalagens de 3) canetas pré-cheias de 3 mL

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

Advertência: Cada aumento é igual a 2 unidades
- a caneta mostra a dose

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente se a solução tiver um aspeto límpido e incolor
Apenas para utilização individual

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Após a abertura inicial: Utilizar no prazo de 8 semanas

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C)
Não congelar
Após a abertura inicial: Não conservar acima de 30°C. Pode ser conservado no frigorífico (2ºC – 8ºC).
Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar a agulha após cada injeção

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/807/015 6 canetas de 3 mL

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tresiba caneta pré-cheia 200

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (caneta pré-cheia com 200 unidades/mL (FlexTouch))

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tresiba 200 unidades/mL solução injetável em caneta pré-cheia
insulina degludec

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta pré-cheia contém 600 unidades de insulina degludec em 3 mL de solução
1 mL de solução contém 200 unidades de insulina degludec (equivalentes a 7,32 mg)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Glicerol, metacresol, fenol, acetato de zinco, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável (FlexTouch)

3 x 3 mL. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

Advertência: Cada aumento é igual a 2 unidades
- a caneta mostra a dose

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente se a solução tiver um aspeto límpido e incolor
Apenas para utilização individual

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Após a abertura inicial: Utilizar no prazo de 8 semanas

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C)
Não congelar
Após a abertura inicial: Não conservar acima de 30°C. Pode ser conservado no frigorífico (2ºC – 8ºC).
Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar a agulha após cada injeção

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/807/015 6 canetas de 3 mL

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tresiba caneta pré-cheia 200

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (cartucho com 100 unidades/mL (Penfill))

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tresiba 100 unidades/mL solução injetável em cartucho
insulina degludec

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um cartucho contém 300 unidades de insulina degludec em 3 mL de solução
1 mL de solução contém 100 unidades de insulina degludec (equivalentes a 3,66 mg)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Glicerol, metacresol, fenol, acetato de zinco, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável (Penfill)

5 x 3 mL
10 x 3 mL

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente se a solução tiver um aspeto límpido e incolor
Apenas para utilização individual

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.
Após a abertura inicial: Utilizar no prazo de 8 semanas

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C)
Não congelar
Após a abertura inicial: Não refrigerar. Não conservar acima de 30°C. Manter o cartucho dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/807/007 5 cartuchos de 3 mL
EU/1/12/807/008 10 cartuchos de 3 mL

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tresiba cartucho 100

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO (cartucho com 100 unidades/mL (Penfill))

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tresiba 100 unidades/mL solução injetável
insulina degludec
Penfill

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via SC

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3 mL

6. OUTRAS

Novo Nordisk A/S

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Tresiba 100 unidades/mL solução injetável em caneta pré-cheia
insulina degludec

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
– Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
– Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
– Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
– Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto
1. O que é Tresiba e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Tresiba
3. Como utilizar Tresiba
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Tresiba
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tresiba e para que é utilizado

Tresiba é uma insulina basal de acção lenta, chamada insulina degludec. É utilizado no tratamento da diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças com 1 ano ou mais de idade. Tresiba ajuda o organismo a reduzir o seu nível de açúcar no sangue. É administrado uma vez ao dia. Ocasionalmente, quando não puder seguir a sua posologia regular, pode alterar a hora de administração da dose, uma vez que Tresiba tem um efeito prolongado de diminuição do nível de açúcar no sangue (ver secção 3 ‘Posologia flexível’). Tresiba pode ser usado com insulinas de ação rápida administradas às refeições. Na diabetes mellitus tipo 2, Tresiba pode ser usado em combinação com comprimidos para a diabetes ou com outros medicamentos antidiabéticos injetáveis para além das insulinas.

No caso de diabetes mellitus tipo 1, Tresiba tem de ser sempre utilizado em associação com insulinas de ação rápida administradas às refeições.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Tresiba

Não utilize Tresiba
• se tem alergia à insulina degludec ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções
Consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Tresiba. Tenha especialmente em conta o seguinte:

• Nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia) – Se o seu nível de açúcar no sangue estiver muito baixo, siga as orientações para a situação de nível baixo de açúcar no sangue na secção 4 ‘Possíveis efeitos secundários’.

- Nível alto de açúcar no sangue (hiperglicemia) – Se o seu nível de açúcar no sangue estiver muito alto, siga as orientações para a situação de nível alto de açúcar no sangue na secção 4 'Possíveis efeitos secundários'.
- Mudança de outras insulinas – Se mudar de outro tipo, marca ou fabricante de insulina, a dose de insulina pode ter que ser alterada. Fale com o seu médico.
- Pioglitazona usada com insulina, ver abaixo 'Pioglitazona'
- Perturbações da visão – As melhorias rápidas do controlo do açúcar no sangue podem levar a um agravamento temporário das afeções oculares da diabetes. Se sentir perturbações da visão fale com o seu médico.
- Assegurar que utiliza o tipo correcto de insulina – Verifique sempre o rótulo da insulina antes de cada injeção, para evitar qualquer troca acidental entre as diferentes dosagens de Tresiba, bem como de outras insulinas.

Se tiver uma insuficiência visual veja a secção 3 'Como utilizar Tresiba'.

Crianças e adolescentes
Tresiba pode ser usado em adolescentes e crianças com 1 ano de idade ou mais. Não existe experiência com a utilização de Tresiba em crianças com menos de 1 ano de idade.

Outros medicamentos e Tresiba
Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Alguns medicamentos afetam o seu nível de açúcar no sangue – tal pode implicar a alteração da sua dose de insulina.

Abaixo encontra-se uma lista dos medicamentos que mais frequentemente podem afetar o seu tratamento com insulina.

<u>O seu nível de açúcar no sangue pode baixar (hipoglicemia), se tomar:</u>
- outros medicamentos para o tratamento da diabetes (orais e injetáveis)
- sulfonamidas – para tratamento de infeções
- esteroides anabolizantes – tais como a testosterona
- beta-bloqueadores – para tratamento da tensão arterial alta. Tornam mais difícil o reconhecimento dos sinais de aviso de um nível de açúcar no sangue demasiado baixo (ver secção 4 'Sinais de aviso de nível de açúcar no sangue demasiado baixo').
- ácido acetilsalicílico (e outros salicilatos) –- para tratamento da dor e febre ligeira
- inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) – para tratamento da depressão
- inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) – utilizados para tratar certas doenças cardíacas ou a tensão arterial elevada.

<u>O seu nível de açúcar no sangue pode subir (hiperglicemia), se tomar:</u>
- danazol – para a endometriose
- contracetivos orais – comprimidos para o controlo da natalidade
- hormonas da tiroide – para tratamento de distúrbios da tiroide
- hormona do crescimento – para tratamento da deficiência da hormona do crescimento
- glucocorticoides, tais como a 'cortisona' – para tratamento da inflamação
- simpaticomiméticos, tais como epinefrina (adrenalina), salbutamol ou terbutalina - para tratamento da asma
- tiazidas – para tratamento da tensão arterial elevada ou se o seu corpo estiver a reter demasiada água (retenção de líquidos).

<u>Octreótido e lanreótido</u> – utilizados para tratar uma doença rara envolvendo um excesso de hormona do crescimento (acromegalia). Podem aumentar ou diminuir o seu nível de açúcar no sangue.

<u>Pioglitazona</u> – medicamento antidiabético oral utilizado para tratar a diabetes mellitus tipo 2. Alguns doentes com diabetes mellitus tipo 2 de longa duração e com doença cardíaca ou antecedente de acidente vascular cerebral, que foram tratados com pioglitazona e insulina, desenvolveram insuficiência cardíaca. Informe o seu médico imediatamente, se sentir sinais de insuficiência cardíaca,

tais como falta de ar invulgar ou rápido aumento de peso ou inchaço localizado (edema).

Se qualquer dos pontos acima se aplicar no seu caso (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Tresiba com álcool
Se beber bebidas alcoólicas, as suas necessidades de insulina podem mudar. O seu nível de açúcar no sangue pode aumentar ou diminuir. Assim, é aconselhável uma vigilância do seu nível de açúcar no sangue mais frequente do que o habitual.

Gravidez e amamentação
Desconhece-se se Tresiba afeta o bebé durante a gravidez. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. A sua dose de insulina pode ter que ser alterada durante a gravidez e após o parto. É necessário um controlo cuidadoso da sua diabetes durante a gravidez. Evitar um nível de açúcar no sangue demasiado baixo (hipoglicemia) é particularmente importante para a saúde do bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Níveis de açúcar no sangue demasiado baixos (hipoglicemia) ou demasiado altos (hiperglicemia) podem afetar a sua capacidade de condução de veículos ou de utilização de ferramentas ou máquinas. Se o seu nível de açúcar no sangue for demasiado baixo ou demasiado alto, a sua capacidade de concentração ou reação pode ser afetada. Deste modo, poderá colocar-se a si próprio ou a outras pessoas em perigo. Pergunte ao seu médico se pode conduzir, caso:
- tenha frequentemente um nível baixo de açúcar no sangue
- não consiga reconhecer facilmente os sintomas de um nível baixo de açúcar no sangue.

Informações importantes sobre alguns componentes de Tresiba
Tresiba contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose. Significa, portanto, que o medicamento é, basicamente, ‘isento de sódio’.

3. Como utilizar Tresiba

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Se for invisual ou tiver alterações da visão e não puder ver o marcador de doses na caneta, não utilize esta caneta sem ajuda. Obtenha ajuda junto de uma pessoa com boa visão, com formação para utilizar a caneta Tresiba FlexTouch.

A caneta pré-cheia pode fornecer uma dose de 1-80 unidades numa injeção com aumentos de 1 unidade.

Juntamente com o seu médico irão decidir:
- a quantidade diária de Tresiba de que necessita
- quando deverá verificar o seu nível de açúcar no sangue e se é necessário uma dose maior ou menor.

Posologia flexível
- Respeite sempre a dose indicada pelo seu médico.
- Utilize Tresiba uma vez ao dia, preferencialmente todos os dias à mesma hora.
- Nos casos em que não seja possível a administração à mesma hora do dia, Tresiba pode ser administrado a uma hora diferente do dia. É necessário garantir sempre um mínimo de 8 horas entre as doses.
- Se pretender alterar a sua dieta habitual, fale previamente com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, uma vez que a alteração da dieta poderá alterar as suas necessidades de insulina.

O médico poderá alterar a sua dose, com base no seu nível de açúcar no sangue.

Caso esteja a utilizar outros medicamentos, pergunte ao seu médico se é necessário ajustar o tratamento.

Utilização em doentes idosos (≥ 65 anos)
Tresiba pode ser utilizado em doentes idosos, mas, neste caso, poderá ser necessário verificar mais frequentemente o nível de açúcar no sangue. Fale com o seu médico sobre alterações na sua dose.

Se tiver problemas de rins ou de fígado
Se tiver problemas de rins ou de fígado poderá ser necessário verificar o seu nível de açúcar no sangue mais frequentemente. Fale com o seu médico sobre alterações na sua dose.

Injeção do medicamento
Antes de utilizar Tresiba pela primeira vez, o seu médico ou enfermeiro irá mostrar-lhe como utilizar a caneta pré-cheia.
- Verifique o nome e a dosagem no rótulo da caneta, para se certificar de que se trata de Tresiba 100 unidades/mL.

Não utilize Tresiba
- Em bombas de perfusão de insulina.
- Se a caneta estiver danificada ou não tiver sido conservada corretamente (ver secção 5 ‘Como conservar Tresiba’).
- Se a insulina não tiver um aspeto límpido e incolor.

Como administrar a injeção
- Tresiba é administrado através de uma injeção sob a pele (injeção subcutânea). Não injete numa veia nem num músculo.
- Os melhores pontos para se autoinjetar são as coxas, a parte superior dos braços ou a barriga ao nível da cintura (abdómen).
- Mude o local na área de administração da injeção todos os dias para reduzir o risco de desenvolver inchaços e deformações na pele (ver secção 4).

São fornecidas instruções de utilização mais pormenorizadas no verso deste folheto.

Se utilizar mais Tresiba do que deveria
Se utilizar demasiada insulina, o seu nível de açúcar no sangue pode ficar demasiado baixo (hipoglicemia) - ver aviso na secção 4 ‘Nível de açúcar no sangue demasiado baixo’.

Caso se tenha esquecido de utilizar Tresiba
Se se esquecer de uma dose, injete a dose em falta quando se aperceber de tal, certificando-se de que garante um mínimo de 8 horas entre doses. Caso se aperceba de que se esqueceu de tomar a dose anterior no momento de tomar a dose seguinte, não injete uma dose a dobrar, mas retome a sua dose de uma vez ao dia.

Se parar de utilizar Tresiba
Não pare a utilização da sua insulina sem falar com o seu médico. Se parar de utilizar a sua insulina poderá levar a um nível de açúcar no sangue muito alto e a cetoacidose (um problema que consiste no excesso de ácido no sangue) (ver aviso na secção 4 ‘Nível de açúcar no sangue demasiado alto’).

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A hipoglicemia (nível de açúcar no sangue muito baixo) pode ocorrer muito frequentemente com o

tratamento com insulina (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas). Esta situação pode ser muito grave. Se o seu nível de açúcar no sangue ficar muito baixo, pode ficar inconsciente. A hipoglicemia grave pode causar lesões cerebrais e pode ser perigosa. Se tiver sintomas de um niível baixo de açúcar no sangue, tome medidas para aumentar o seu nível de açúcar no sangue imediatamente. Ver abaixo aviso em 'Pode ocorrer um nível de açúcar no sangue demasiado baixo'.

Se tiver uma reação alérgica grave (raramente observada) à insulina ou a qualquer um dos componentes de Tresiba, pare de utilizar Tresiba e fale com um médico imediatamente. Os sinais de uma reação alérgica grave são:

- as reações locais espalham-se por outras partes do corpo
- deixa de se sentir bem subitamente e apresenta transpiração
- começa a sentir-se maldisposto (vómitos)
- sente dificuldade em respirar
- tem um batimento cardíaco rápido ou sente tonturas.

Outros efeitos secundários incluem:

Frequentes *(podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)*
Reações no local da injeção: Podem ocorrer reações no local da injeção. Os sinais podem incluir: dor, vermelhidão, erupção na pele com comichão, inchaço e comichão. As reações normalmente desaparecem após alguns dias. Se não desaparecerem após algumas semanas, consulte o seu médico. Pare de utilizar Tresiba e fale com um médico imediatamente, se as reações se agravarem. Para mais informações, ver 'Reação alérgica grave' abaixo.

Pouco frequentes *(podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)*
Alterações da pele no local de administração da injeção (lipodistrofia): O tecido adiposo sob a pele poderá atrofiar (lipoatrofia) ou aumentar de espessura (lipohipertrofia). A alteração do local de cada injeção poderá ajudar a reduzir o risco de desenvolver estas alterações na pele. Se notar alterações na pele, informe o seu médico ou enfermeiro. Se continuar a administrar a injeção no mesmo local, estas reações podem agravar-se ainda mais e afetar a quantidade de medicamento absorvida pelo corpo através da caneta.
Articulações inchadas: Quando começar a utilizar o medicamento, o corpo poderá fazer uma retenção de líquidos superior ao necessário. Esta situação provoca um inchaço nos tornozelos e noutras articulações. Geralmente, é uma situação que dura pouco tempo.

Raros *(podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)*
Este medicamento pode provocar reações alérgicas, tais como erupção na pele com comichão, inchaço da língua e lábios, diarreia, náuseas, cansaço e comichão.

Efeitos gerais do tratamento da diabetes

- Nível de açúcar no sangue demasiado baixo (hipoglicemia)

Pode ocorrer um nível de açúcar no sangue demasiado baixo se:
Beber álcool; utilizar demasiada insulina; fazer mais exercício do que o habitual; comer muito pouco ou falhar uma refeição.

Sinais de aviso de um nível de açúcar no sangue demasiado baixo - podem surgir rapidamente:
Dor de cabeça; fala lenta e indistinta; batimento cardíaco rápido; suores frios, pele fria e pálida; enjoo, sensação de muita fome; tremores ou sensação de nervosismo ou ansiedade; sensação invulgar de cansaço, fraqueza e sonolência; sensação de desorientação, dificuldades de concentração; alterações temporárias na visão.

O que fazer se tiver um nível de açúcar no sangue demasiado baixo

- Coma alguns rebuçados ou outros alimentos muito açucarados, como doces, bolachas ou sumo de fruta (traga sempre consigo alguns rebuçados ou alimentos muito açucarados, para estar prevenido).

- Se possível, meça o seu nível de açúcar no sangue e descanse. Pode necessitar medir o seu nível de açúcar no sangue mais do que uma vez, dado que, como com todas as insulinas basais, a melhoria do nível baixo de açúcar no sangue pode ser demorada.
- Aguarde até os sintomas de nível de açúcar no sangue demasiado baixo desaparecerem ou até o nível de açúcar no sangue estabilizar. Em seguida, continue o tratamento com insulina como habitualmente.

O que as outras pessoas precisam de fazer se desmaiar
Informe todas as pessoas com quem convive de que tem diabetes. Informe-as acerca do que poderia acontecer se o seu nível de açúcar no sangue ficar demasiado baixo, incluindo o risco de desmaiar.

Informe as pessoas de que se desmaiar, devem:
- virá-lo de lado
- pedir ajuda médica imediatamente
- **não** lhe dar nada para comer ou beber, uma vez que poderá sufocar.

Pode recuperar mais rapidamente do estado de inconsciência se lhe for administrada uma injeção de glucagom. Esta injeção apenas poderá ser administrada por alguém que saiba como utilizar o produto.
- Se lhe for injetado glucagom irá precisar de açúcar ou um alimento açucarado logo que recupere a consciência.
- Se não responder a uma injeção de glucagom, terá de receber tratamento num hospital.
- Se a hipoglicemia grave e prolongada não for tratada, poderá causar uma lesão cerebral. Esta poderá ser temporária ou permanente. Poderá mesmo provocar a morte.

Fale com o seu médico se:
- o seu nível de açúcar no sangue ficou tão baixo que o levou a desmaiar
- tiver havido necessidade de injetar glucagom
- recentemente teve muitas vezes um nível de açúcar no sangue demasiado baixo.

Poderá ser necessário alterar a dose ou a hora de administração das suas injeções de insulina, os alimentos ou o exercício.

- Nível de açúcar no sangue demasiado alto (hiperglicemia)

Pode ocorrer um nível de açúcar no sangue demasiado alto se:
Comer mais ou fizer menos exercício do que o habitual; beber álcool; tiver uma infeção ou febre; não tiver administrado insulina suficiente; administrar repetidamente menos insulina do que aquela de que necessita; esquecer-se de administrar insulina ou parar a administração de insulina sem falar com o seu médico.

Sinais de aviso de um nível de açúcar no sangue demasiado alto - de um modo geral, surgem gradualmente:
Pele seca e com vermelhidão; sensação de sonolência ou cansaço; boca seca, hálito com cheiro a fruta (acetona); aumento da frequência urinária, sensação de sede; perda de apetite, enjoo (náuseas ou vómitos).
Estes podem ser sinais de um problema muito grave chamado cetoacidose. Trata-se da acumulação de ácidos no sangue, por o sangue estar a decompor gordura em vez de açúcar. Caso não seja tratada, esta situação pode conduzir a coma diabético e, eventualmente, à morte.

O que fazer se tiver um nível de açúcar no sangue demasiado alto
- Teste o seu nível de açúcar no sangue.
- Controle a presença de corpos cetónicos na urina.
- Procure auxílio médico imediatamente.

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao

comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tresiba

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta e na embalagem, após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Antes da primeira utilização
Conservar no frigorífico (2°C a 8°C). Manter afastado do gerador de frio. Não congelar.
Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz.

Após a abertura inicial ou quando transportado como sobressalente
Pode transportar a sua caneta pré-cheia Tresiba (FlexTouch) consigo e mantê-la à temperatura ambiente (não superior a 30°C) ou no frigorífico (2ºC a 8ºC) durante um máximo de 8 semanas.

Mantenha sempre a tampa da caneta colocada quando não estiver a utilizá-la para a proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tresiba
- A substância ativa é a insulina degludec. Cada mL de solução contém 100 unidades (U) de insulina degludec. Cada caneta pré-cheia (3 mL) contém 300 unidades (U) de insulina degludec.
- Os outros componentes são glicerol, metacresol, fenol, acetato de zinco, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Tresiba e conteúdo da embalagem
Tresiba apresenta-se como uma solução injetável límpida e incolor, em caneta pré-cheia (300 unidades em 3 mL).

Embalagens de 1 (com ou sem agulhas), 5 (sem agulhas) e 10 (2 x 5) (sem agulhas) canetas pré-cheias de 3 mL. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dinamarca

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Instruções sobre como utilizar Tresiba 100 unidades/mL solução injetável em caneta pré-cheia (FlexTouch)

Leia atentamente estas instruções antes de utilizar a caneta pré-cheia FlexTouch.
Se não seguir atentamente as instruções, pode administrar insulina a mais ou a menos, o que pode levar a um nível de açúcar no sangue demasiado alto ou demasiado baixo.

Não utilize a caneta sem que tenha recebido formação adequada por parte do seu médico ou enfermeiro.
Comece por se **certificar de que a caneta contém Tresiba 100 unidades/mL** e, em seguida, observe as ilustrações abaixo para ficar a conhecer os diferentes elementos que fazem parte da caneta e da agulha.

Se for invisual ou tiver alterações da visão e não puder ver o marcador de doses na caneta, não utilize esta caneta sem ajuda. Obtenha ajuda junto de uma pessoa com boa visão, com formação para utilizar a caneta pré-cheia FlexTouch.

A sua caneta é uma caneta de insulina pré-cheia com um sistema de marcação de dose que contém 300 unidades de insulina. Pode selecionar um **máximo de 80 unidades por dose, com aumentos de 1 unidade**. A sua caneta foi concebida para ser utilizada com as agulhas descartáveis de utilização única NovoTwist ou NovoFine até 8 mm de comprimento.

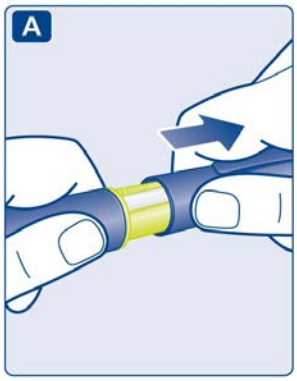
Informações importantes
Tenha em especial atenção as seguintes notas, uma vez que são importantes para a utilização correta da caneta.

Tresiba caneta pré-cheia e agulha (exemplo) (FlexTouch)

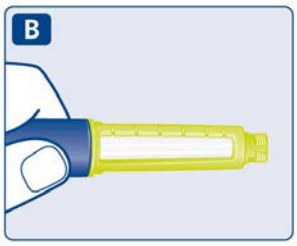
1 Preparação da sua caneta

- **Verifique o nome e a dosagem no rótulo** da sua caneta, para se certificar de que contém Tresiba 100 unidades/mL. Esta verificação é particularmente importante se tomar mais do que um tipo de insulina. Se tomar a insulina errada, o seu nível de açúcar no sangue pode ficar demasiado alto ou demasiado baixo.

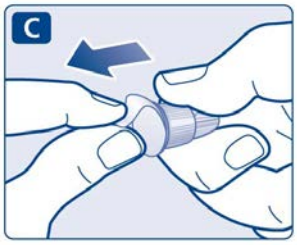
- **Retire a tampa da caneta.**



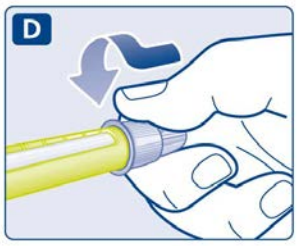
- **Verifique se a insulina da caneta tem um aspeto límpido** e incolor.
  Observe através da janela de insulina. Se a insulina tiver um aspeto turvo, não utilize a caneta.



- **Pegue numa agulha nova** e retire o selo de proteção.



- **Encaixe a agulha a direito na caneta. Enrosque até apertar.**



- **Retire a proteção exterior da agulha e guarde-a para mais tarde.** Será necessária após a injeção para retirar corretamente a agulha da caneta.

- **Retire a proteção interior da agulha e deite fora.** Se tentar colocá-la de novo, poderá picar-se inadvertidamente com a agulha.

  Pode aparecer uma gota de insulina na ponta da agulha. É normal que tal aconteça, mas continua a ser necessário verificar o fluxo da insulina.

⚠ **Utilize sempre uma agulha nova em cada injeção.**
Deste modo, reduz o risco de contaminação, infeções, fugas de insulina, entupimento das agulhas e administração de doses incorretas.

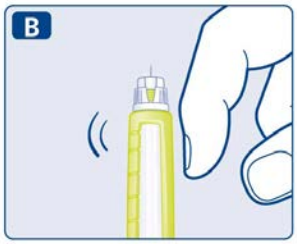
⚠ **Nunca utilize uma agulha dobrada ou danificada.**

2 Verificação do fluxo de insulina

- **Verifique sempre o fluxo de insulina antes de começar.**
  Deste modo, certifica-se de que recebe a dose de insulina completa.

- Rode o seletor de dose de forma a **selecionar 2 unidades. Certifique-se de que o marcador de doses mostra 2.**

- Segure a caneta com a agulha virada para cima.
  Bata levemente algumas vezes na parte de cima da caneta, para fazer com que eventuais bolhas de ar subam para o topo.



- **Pressione e mantenha pressionado o botão injetor** até o marcador de doses voltar a 0.
  O número 0 tem de ficar alinhado com o indicador de dose.
  Deve aparecer uma gota de insulina na ponta da agulha.

Poderá permanecer na ponta da agulha uma pequena bolha de ar, mas não será injetada.

Se não aparecer qualquer gota, repita os passos 2**A** a 2**C** até ao máximo de 6 vezes. Se continuar a não aparecer qualquer gota, troque a agulha e repita os passos 2**A** a 2**C** uma vez mais.

Se mesmo assim continuar a não aparecer uma gota de insulina, deite a caneta fora e utilize uma nova.

⚠ **Certifique-se sempre de que aparece uma gota** na ponta da agulha antes de injetar a insulina. Este procedimento garante que a insulina está a fluir.

Se não aparecer qualquer gota, **não** injete insulina, mesmo que o marcador de doses se mova. Esta situação pode indicar que a agulha está entupida ou estragada.

⚠ **Verifique sempre o fluxo antes da injeção.** Se não verificar o fluxo, pode administrar pouca ou mesmo nenhuma insulina. Esta situação pode levar a um nível de açúcar no sangue demasiado alto.

3 Seleção da dose

- **Certifique-se de que o marcador de doses mostra 0 antes de começar.**
  O número 0 tem de ficar alinhado com o indicador de dose.

- **Rode o seletor de dose para selecionar a dose pretendida,** de acordo com as instruções do seu médico ou enfermeiro.

Se selecionar uma dose incorreta, pode rodar o seletor de dose para a frente ou para trás para a dose correta.

A caneta pode marcar um máximo de 80 unidades.

O seletor de dose altera o número de unidades. Apenas o marcador de doses e o indicador de dose mostram a quantidade de unidades que seleciona por dose.

Pode selecionar até 80 unidades por dose. Quando a sua caneta contém menos de 80 unidades, o marcador de doses pára no número de unidades restante.

O seletor de dose emite um clique diferente ao rodar para a frente, para trás ou ao ultrapassar o número de unidades restante. Não conte os cliques da caneta.

⚠ **Utilize sempre o marcador de doses e o indicador de dose para verificar a quantidade de unidades que selecionou antes de injetar a insulina.**
Não conte os cliques da caneta. Se selecionar e injetar uma dose errada, o seu nível de açúcar no sangue pode ficar demasiado alto ou demasiado baixo.
Não utilize a escala de insulina, uma vez que mostra apenas a quantidade aproximada de insulina que resta na caneta.

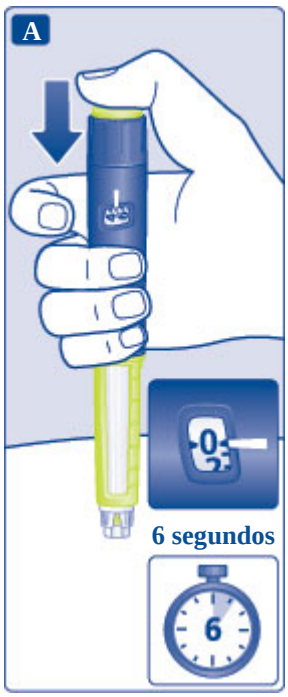
4 Injeção da dose

- **Introduza a agulha sob a pele** tal como o seu médico ou enfermeiro lhe mostrou.

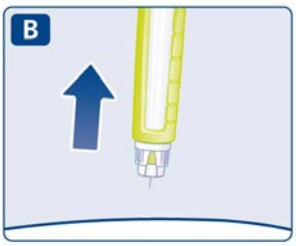
- **Certifique-se de que consegue ver o marcador de doses.**
  Não toque no marcador de doses com os seus dedos. Poderia interromper a injeção.

- **Pressione e mantenha pressionado o botão injetor até o marcador de doses voltar a 0.**
  O número 0 tem de ficar alinhado com o indicador de dose.
  Nesse momento, poderá ouvir ou sentir um clique.

- **Deixe a agulha sob a pele durante, pelo menos, 6 segundos,** para assegurar que recebe a sua dose completa.



- **Mantendo a agulha e caneta a direito, retire-as da pele.**
  Se surgir sangue no local da injeção, pressione ligeiramente com algodão. Não esfregue a área.

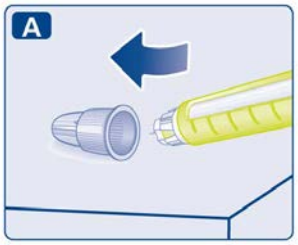


Poderá ver uma gota de insulina na ponta da agulha após a injeção. É normal que tal aconteça e não afeta a sua dose.

⚠ **Verifique sempre o marcador de doses para saber a quantidade de unidades que injeta.**
O marcador de doses mostra o número exato de unidades. Não conte os cliques da caneta. Pressione o botão injetor até o marcador de doses regressar a 0 após a injeção. Se o marcador de doses parar antes de regressar a 0, não foi administrada a dose completa, o que poderá resultar num nível de açúcar no sangue demasiado alto.

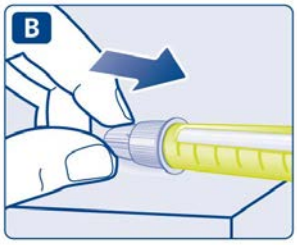
5 Após a injeção

- **Insira a ponta da agulha na respetiva proteção exterior** sobre uma superfície plana, sem tocar na agulha nem na proteção exterior da agulha.

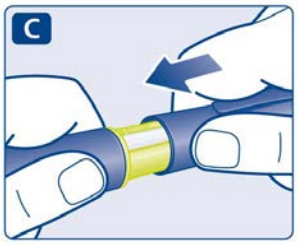


- Quando a agulha estiver tapada, **empurre completamente e com cuidado a proteção exterior da agulha.**

- **Desenrosque a agulha** e elimine-a com cuidado.



- **Coloque a tampa** na sua caneta após cada utilização para proteger a insulina da luz.



Elimine sempre a agulha após cada injeção. Deste modo, reduz o risco de contaminação, infeções, fugas de insulina, entupimento das agulhas e administração de doses incorretas. Se a agulha estiver entupida, **não** será injetada qualquer insulina.

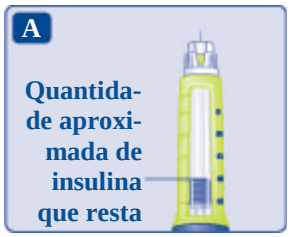
Quando a caneta estiver vazia, deite-a fora **sem** a agulha colocada, conforme as instruções do seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou das autoridades locais.

⚠ **Nunca tente voltar a colocar a proteção interior da agulha.** Poderá picar-se com a agulha.

⚠ **Retire sempre a agulha após cada injeção** e guarde a sua caneta sem a agulha colocada. Deste modo, reduz o risco de contaminação, infeções, fugas de insulina, entupimento das agulhas e administração de doses incorretas.

6 Qual a quantidade de insulina que resta?

- A **escala de insulina** mostra a quantidade **aproximada** de insulina que resta na caneta.



- **Para verificar com precisão a quantidade de insulina que resta,** utilize o marcador de doses:
  Rode o seletor de dose até o **marcador de doses parar**.
  Se mostrar 80, **restam, pelo menos, 80** unidades na caneta.
  Se mostrar **menos de 80,** o número mostrado corresponde ao número de unidades que resta na caneta.

- Rode o seletor de dose para trás até o marcador de doses mostrar 0.
- Se necessitar de uma quantidade de insulina superior às unidades que restam na caneta, pode dividir a dose entre duas canetas.

⚠ **Tenha cuidado para efetuar o cálculo corretamente se tiver de dividir a sua dose.**
Em caso de dúvida, tome a dose completa com uma nova caneta. Se dividir a dose incorretamente, irá injetar insulina a mais ou a menos, o que pode levar a um nível de açúcar no sangue demasiado alto ou demasiado baixo.

⚠ **Informações importantes adicionais**

- **Traga sempre consigo a caneta.**
- **Transporte sempre consigo uma caneta sobressalente e agulhas novas,** em caso de perda ou dano.
- Mantenha sempre a caneta e as agulhas **fora da vista e do alcance de terceiros,** especialmente de crianças.
- **Nunca partilhe a** sua caneta ou agulhas com outras pessoas. Isso pode originar infeções cruzadas.
- **Nunca partilhe** a sua caneta com outras pessoas. O seu medicamento pode ser-lhes prejudicial à saúde.
- Os profissionais de saúde têm de **ter muito cuidado ao manusear agulhas já utilizadas** - para reduzir o risco de lesões provocadas pela agulha e infeções cruzadas.

Cuidados a ter com a sua caneta

Trate a sua caneta com cuidado. A utilização descuidada ou indevida pode causar uma administração inadequada, o que pode levar a um nível de açúcar no sangue demasiado alto ou demasiado baixo.

- **Não deixe a sua caneta no carro** nem noutro local onde possa aquecer ou arrefecer demasiado.
- **Não exponha a sua caneta ao pó, sujidade ou qualquer tipo de líquido.**
- **Não lave, molhe nem lubrifique a sua caneta.** Se necessário, limpe-a com um detergente suave num pano húmido.
- **Não deixe cair a sua caneta** nem bata com a mesma contra superfícies duras.
  Se a deixar cair ou suspeitar que existe algum problema, coloque uma nova agulha e verifique o fluxo de insulina antes de administrar a injeção.

- **Não tente voltar a encher a sua caneta.** Quando estiver vazia, terá de ser eliminada.
- **Não tente reparar a sua caneta** nem desmontá-la.

Folheto informativo: Informação para o doente

Tresiba 200 unidades/mL solução injetável em caneta pré-cheia
insulina degludec

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto
1. O que é Tresiba e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Tresiba
3. Como utilizar Tresiba
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Tresiba
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tresiba e para que é utilizado

Tresiba é uma insulina basal de acção lenta, chamada insulina degludec. É utilizado no tratamento da diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças com 1 ano ou mais de idade. Tresiba ajuda o organismo a reduzir o seu nível de açúcar no sangue. É administrado uma vez ao dia. Ocasionalmente, quando não puder seguir a sua posologia regular, pode alterar a hora de administração da dose, uma vez que Tresiba tem um efeito prolongado de diminuição do nível de açúcar no sangue (ver secção 3 ‘Posologia flexível’). Tresiba pode ser usado com insulinas de ação rápida administradas às refeições. Na diabetes mellitus tipo 2, Tresiba pode ser usado em combinação com comprimidos para a diabetes ou com outros medicamentos antidiabéticos injetáveis para além das insulinas.

No caso de diabetes mellitus tipo 1, Tresiba tem de ser sempre utilizado em associação com insulinas de ação rápida administradas às refeições.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Tresiba

Não utilize Tresiba
- se tem alergia à insulina degludec ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções
Consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Tresiba. Tenha especialmente em conta o seguinte:

Tenha especialmente em conta o seguinte:

- Nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia) – Se o seu nível de açúcar no sangue estiver muito baixo, siga as orientações para a situação de nível baixo de açúcar no sangue na secção 4 'Possíveis efeitos secundários'.
- Nível alto de açúcar no sangue (hiperglicemia) – Se o seu nível de açúcar no sangue estiver muito alto, siga as orientações para a situação de nível alto de açúcar no sangue na secção 4 'Possíveis efeitos secundários'.
- Mudança de outras insulinas – Se mudar de outro tipo, marca ou fabricante de insulina, a dose de insulina pode ter que ser alterada. Fale com o seu médico.
- Pioglitazona usada com insulina, ver abaixo 'Pioglitazona'
- Perturbações da visão – As melhorias rápidas do controlo do açúcar no sangue podem levar a um agravamento temporário das afeções oculares da diabetes. Se sentir perturbações da visão fale com o seu médico.
- Assegurar que utiliza o tipo correcto de insulina – Verifique sempre o rótulo da insulina antes de cada injeção, para evitar qualquer troca acidental entre as diferentes dosagens de Tresiba, bem como de outras insulinas.

Se tiver uma insuficiência visual veja a secção 3 'Como utilizar Tresiba'.

Crianças e adolescentes
Tresiba pode ser usado em adolescentes e crianças com 1 ano de idade ou mais. Não existe experiência com a utilização de Tresiba em crianças com menos de 1 ano de idade.

Outros medicamentos e Tresiba
Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Alguns medicamentos afetam o seu nível de açúcar no sangue – tal pode implicar a alteração da sua dose de insulina.

Abaixo encontra-se uma lista dos medicamentos que mais frequentemente podem afetar o seu tratamento com insulina.

<u>O seu nível de açúcar no sangue pode baixar (hipoglicemia), se tomar:</u>
- outros medicamentos para o tratamento da diabetes (orais e injetáveis)
- sulfonamidas – para tratamento de infeções
- esteroides anabolizantes – tais como a testosterona
- beta-bloqueadores – para tratamento da tensão arterial alta. Tornam mais difícil o reconhecimento dos sinais de aviso de um nível de açúcar no sangue demasiado baixo (ver secção 4 'Sinais de aviso de nível de açúcar no sangue demasiado baixo').
- ácido acetilsalicílico aspirina (e outros salicilatos) – para tratamento da dor e febre ligeira
- inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) - para tratamento da depressão
- inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) – utilizados para tratar certas doenças cardíacas ou a tensão arterial elevada.

<u>O seu nível de açúcar no sangue pode subir (hiperglicemia), se tomar:</u>
- danazol – para a endometriose
- contracetivos orais – comprimidos para o controlo da natalidade
- hormonas da tiroide – para tratamento de distúrbios da tiroide
- hormona do crescimento – para tratamento da deficiência da hormona do crescimento
- glucocorticoides, tais como a 'cortisona' –- para tratamento da inflamação
- simpaticomiméticos, tais como epinefrina (adrenalina), salbutamol ou terbutalina – para tratamento da asma
- tiazidas – para tratamento da tensão arterial elevada ou se o seu corpo estiver a reter demasiada água (retenção de líquidos).

<u>Octreótido e lanreótido</u> – utilizados para tratar uma doença rara envolvendo um excesso de hormona do crescimento (acromegalia). Podem aumentar ou diminuir o seu nível de açúcar no sangue.

<u>Pioglitazona</u> – medicamento antidiabético oral utilizado para tratar a diabetes mellitus tipo 2. Alguns

doentes com diabetes mellitus tipo 2 de longa duração e com doença cardíaca ou antecedente de acidente vascular cerebral, que foram tratados com pioglitazona e insulina, desenvolveram insuficiência cardíaca. Informe o seu médico imediatamente, se sentir sinais de insuficiência cardíaca, tais como falta de ar invulgar ou rápido aumento de peso ou inchaço localizado (edema).

Se qualquer dos pontos acima se aplicar no seu caso (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Tresiba com álcool
Se beber bebidas alcoólicas, as suas necessidades de insulina podem mudar. O seu nível de açúcar no sangue pode aumentar ou diminuir. Assim, é aconselhável uma vigilância do seu nível de açúcar no sangue mais frequente do que o habitual.

Gravidez e amamentação
Desconhece-se se Tresiba afeta o bebé durante a gravidez. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. A sua dose de insulina pode ter que ser alterada durante a gravidez e após o parto. É necessário um controlo cuidadoso da sua diabetes durante a gravidez. Evitar um nível de açúcar no sangue demasiado baixo (hipoglicemia) é particularmente importante para a saúde do bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Níveis de açúcar no sangue demasiado baixos (hipoglicemia) ou demasiado altos (hiperglicemia) podem afetar a sua capacidade de condução de veículos ou de utilização de ferramentas ou máquinas. Se o seu nível de açúcar no sangue for demasiado baixo ou demasiado alto, a sua capacidade de concentração ou reação pode ser afetada. Deste modo, poderá colocar-se a si próprio ou a outras pessoas em perigo. Pergunte ao seu médico se pode conduzir, caso:
- tenha frequentemente um nível baixo de açúcar no sangue
- não consiga reconhecer facilmente os sintomas de um nível baixo de açúcar no sangue.

Informações importantes sobre alguns componentes de Tresiba
Tresiba contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose. Significa, portanto, que o medicamento é, basicamente, ‘isento de sódio’.

3. Como utilizar Tresiba

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Se for invisual ou tiver alterações da visão e não puder ver o marcador de doses na caneta, não utilize esta caneta sem ajuda. Obtenha ajuda junto de uma pessoa com boa visão, com formação para utilizar a caneta Tresiba FlexTouch.

A caneta pré-cheia pode fornecer uma dose de 2-160 unidades numa injeção com aumentos de 2 unidades.

Juntamente com o seu médico irão decidir:
- a quantidade diária de Tresiba de que necessita
- quando deverá verificar o seu nível de açúcar no sangue e se é necessário uma dose maior ou menor.

Posologia flexível
- Respeite sempre a dose indicada pelo seu médico.
- Utilize Tresiba uma vez ao dia, preferencialmente todos os dias à mesma hora.
- Nos casos em que não seja possível a administração à mesma hora do dia, Tresiba pode ser administrado a uma hora diferente do dia. É necessário garantir sempre um mínimo de 8 horas entre as doses.

- Se pretender alterar a sua dieta habitual, fale previamente com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, uma vez que a alteração da dieta poderá alterar as suas necessidades de insulina.

O médico poderá alterar a sua dose, com base no seu nível de açúcar no sangue.

Caso esteja a utilizar outros medicamentos, pergunte ao seu médico se é necessário ajustar o tratamento.

Utilização em doentes idosos (≥ 65 anos)
Tresiba pode ser utilizado em doentes idosos, mas, neste caso, poderá ser necessário verificar mais frequentemente o nível de açúcar no sangue. Fale com o seu médico sobre alterações na sua dose.

Se tiver problemas de rins ou de fígado
Se tiver problemas de rins ou de fígado poderá ser necessário verificar o seu nível de açúcar no sangue mais frequentemente. Fale com o seu médico sobre alterações na sua dose.

Injeção do medicamento
Antes de utilizar Tresiba pela primeira vez, o seu médico ou enfermeiro irá mostrar-lhe como utilizar a caneta pré-cheia.
- Verifique o nome e a dosagem no rótulo da caneta, para se certificar de que se trata de Tresiba 200 unidades/mL.

Não utilize Tresiba
- Em bombas de perfusão de insulina.
- Se a caneta estiver danificada ou não tiver sido conservada corretamente (ver secção 5 ‘Como conservar Tresiba’).
- Se a insulina não tiver um aspeto límpido e incolor.

Como administrar a injeção
- Tresiba é administrado através de uma injeção sob a pele (injeção subcutânea). Não injete numa veia nem num músculo.
- Os melhores pontos para se autoinjetar são as coxas, a parte superior dos braços ou a barriga ao nível da cintura (abdómen).
- Mude o local na área de administração da injeção todos os dias para reduzir o risco de desenvolver inchaços e deformações na pele (ver secção 4).

São fornecidas instruções de utilização mais pormenorizadas no verso deste folheto.

Se utilizar mais Tresiba do que deveria
Se utilizar demasiada insulina, o seu nível de açúcar no sangue pode ficar demasiado baixo (hipoglicemia) - ver aviso na secção 4 ‘Nível de açúcar no sangue demasiado baixo’.

Caso se tenha esquecido de utilizar Tresiba
Se se esquecer de uma dose, injete a dose em falta quando se aperceber de tal, certificando-se de que garante um mínimo de 8 horas entre doses. Caso se aperceba de que se esqueceu de tomar a dose anterior no momento de tomar a dose seguinte, não injete uma dose a dobrar, mas retome a sua dose de uma vez ao dia.

Se parar de utilizar Tresiba
Não pare a utilização da sua insulina sem falar com o seu médico. Se parar de utilizar a sua insulina poderá levar a um nível de açúcar no sangue muito alto e a cetoacidose (um problema que consiste no excesso de ácido no sangue) (ver aviso na secção 4 ‘Nível de açúcar no sangue demasiado alto’).

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se

manifestem em todas as pessoas.

A hipoglicemia (nível de açúcar no sangue muito baixo) pode ocorrer muito frequentemente com o tratamento com insulina (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas). Esta situação pode ser muito grave. Se o seu nível de açúcar no sangue ficar muito baixo, pode ficar inconsciente. A hipoglicemia grave pode causar lesões cerebrais e pode ser perigosa. Se tiver sintomas de um niível baixo de açúcar no sangue, tome medidas para aumentar o seu nível de açúcar no sangue imediatamente. Ver abaixo aviso em 'Pode ocorrer um nível de açúcar no sangue demasiado baixo'.

Se tiver uma reação alérgica grave (raramente observada) à insulina ou a qualquer um dos componentes de Tresiba, pare de utilizar Tresiba e fale com um médico imediatamente. Os sinais de uma reação alérgica grave são:
- as reações locais espalham-se por outras partes do corpo
- deixa de se sentir bem subitamente e apresenta transpiração
- começa a sentir-se maldisposto (vómitos)
- sente dificuldade em respirar
- tem um batimento cardíaco rápido ou sente tonturas.

Outros efeitos secundários incluem:

Frequentes *(podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)*
Reações no local da injeção: Podem ocorrer reações no local da injeção. Os sinais podem incluir: dor, vermelhidão, erupção na pele com comichão, inchaço e comichão. As reações normalmente desaparecem após alguns dias. Se não desaparecerem após algumas semanas, consulte o seu médico. Pare de utilizar Tresiba e fale com um médico imediatamente, se as reações se agravarem. Para mais informações, ver 'Reação alérgica grave' abaixo.

Pouco frequentes *(podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)*
Alterações da pele no local de administração da injeção (lipodistrofia): O tecido adiposo sob a pele poderá atrofiar (lipoatrofia) ou aumentar de espessura (lipohipertrofia). A alteração do local de cada injeção poderá ajudar a reduzir o risco de desenvolver estas alterações na pele. Se notar alterações na pele, informe o seu médico ou enfermeiro. Se continuar a administrar a injeção no mesmo local, estas reações podem agravar-se ainda mais e afetar a quantidade de medicamento absorvida pelo corpo através da caneta.
Articulações inchadas: Quando começar a utilizar o medicamento, o corpo poderá fazer uma retenção de líquidos superior ao necessário. Esta situação provoca um inchaço nos tornozelos e noutras articulações. Geralmente, é uma situação que dura pouco tempo.

Raros *(podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)*
Este medicamento pode provocar reações alérgicas, tais como erupção na pele com comichão, inchaço da língua e lábios, diarreia, náuseas, cansaço e comichão.

Efeitos gerais do tratamento da diabetes
- Nível de açúcar no sangue demasiado baixo (hipoglicemia)

Pode ocorrer um nível de açúcar no sangue demasiado baixo se:
Beber álcool; utilizar demasiada insulina; fazer mais exercício do que o habitual; comer muito pouco ou falhar uma refeição.

Sinais de aviso de um nível de açúcar no sangue demasiado baixo - podem surgir rapidamente:
Dor de cabeça; fala lenta e indistinta; batimento cardíaco rápido; suores frios, pele fria e pálida; enjoo, sensação de muita fome; tremores ou sensação de nervosismo ou ansiedade; sensação invulgar de cansaço, fraqueza e sonolência; sensação de desorientação, dificuldades de concentração; alterações temporárias na visão.

O que fazer se tiver um nível de açúcar no sangue demasiado baixo

- Coma alguns rebuçados ou outros alimentos muito açucarados, como doces, bolachas ou sumo de fruta (traga sempre consigo alguns rebuçados ou alimentos muito açucarados, para estar prevenido).
- Se possível, meça o seu nível de açúcar no sangue e descanse. Pode necessitar medir o seu nível de açúcar no sangue mais do que uma vez, dado que, como com todas as insulinas basais, a melhoria do nível baixo de açúcar no sangue pode ser demorada.
- Aguarde até os sintomas de nível de açúcar no sangue demasiado baixo desaparecerem ou até o nível de açúcar no sangue estabilizar. Em seguida, continue o tratamento com insulina como habitualmente.

O que as outras pessoas precisam de fazer se desmaiar
Informe todas as pessoas com quem convive de que tem diabetes. Informe-as acerca do que poderia acontecer se o seu nível de açúcar no sangue ficar demasiado baixo, incluindo o risco de desmaiar.

Informe as pessoas de que se desmaiar, devem:
- virá-lo de lado
- pedir ajuda médica imediatamente
- **não** lhe dar nada para comer ou beber, uma vez que poderá sufocar.

Pode recuperar mais rapidamente do estado de inconsciência se lhe for administrada uma injeção de glucagom. Esta injeção apenas poderá ser administrada por alguém que saiba como utilizar o produto.
- Se lhe for injetado glucagom irá precisar de açúcar ou um alimento açucarado logo que recupere a consciência.
- Se não responder a uma injeção de glucagom, terá de receber tratamento num hospital.
- Se a hipoglicemia grave e prolongada não for tratada, poderá causar uma lesão cerebral. Esta poderá ser temporária ou permanente. Poderá mesmo provocar a morte.

Fale com o seu médico se:
- o seu nível de açúcar no sangue ficou tão baixo que o levou a desmaiar
- tiver havido necessidade de injetar glucagom
- recentemente teve muitas vezes um nível de açúcar no sangue demasiado baixo.

Poderá ser necessário alterar a dose ou a hora de administração das suas injeções de insulina, os alimentos ou o exercício.

- Nível de açúcar no sangue demasiado alto (hiperglicemia)

Pode ocorrer um nível de açúcar no sangue demasiado alto se:
Comer mais ou fizer menos exercício do que o habitual; beber álcool; tiver uma infeção ou febre; não tiver administrado insulina suficiente; administrar repetidamente menos insulina do que aquela de que necessita; esquecer-se de administrar insulina ou parar a administração de insulina sem falar com o seu médico.

Sinais de aviso de um nível de açúcar no sangue demasiado alto - de um modo geral, surgem gradualmente:
Pele seca e com vermelhidão; sensação de sonolência ou cansaço; boca seca, hálito com cheiro a fruta (acetona); aumento da frequência urinária, sensação de sede; perda de apetite, enjoo (náuseas ou vómitos).
Estes podem ser sinais de um problema muito grave chamado cetoacidose. Trata-se da acumulação de ácidos no sangue, por o sangue estar a decompor gordura em vez de açúcar. Caso não seja tratada, esta situação pode conduzir a coma diabético e, eventualmente, à morte.

O que fazer se tiver um nível de açúcar no sangue demasiado alto
- Teste o seu nível de açúcar no sangue.
- Controle a presença de corpos cetónicos na urina.
- Procure auxílio médico imediatamente.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tresiba

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta e na embalagem, após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Antes da primeira utilização
Conservar no frigorífico (2°C a 8°C). Manter afastado do gerador de frio. Não congelar. Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz.

Após a abertura inicial ou quando transportado como sobressalente
Pode transportar a sua caneta pré-cheia Tresiba (FlexTouch) consigo e mantê-la à temperatura ambiente (não superior a 30°C) ou no frigorífico (2ºC a 8ºC) durante um máximo de 8 semanas.

Mantenha sempre a tampa da caneta colocada quando não estiver a utilizá-la para a proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tresiba
- A substância ativa é a insulina degludec. Cada mL de solução contém 200 unidades (U) de insulina degludec. Cada caneta pré-cheia (3 mL) contém 600 unidades (U) de insulina degludec.
- Os outros componentes são glicerol, metacresol, fenol, acetato de zinco, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Tresiba e conteúdo da embalagem
Tresiba apresenta-se como uma solução injetável límpida e incolor, em caneta pré-cheia (600 unidades em 3 mL).

Embalagens de 1 (com ou sem agulhas), 2 (sem agulhas), 3 (sem agulhas) e 6 (2x3) (sem agulhas) canetas pré-cheias de 3 mL. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dinamarca

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Instruções sobre como utilizar Tresiba 200 unidades/mL solução injetável em caneta pré-cheia (FlexTouch)

Leia atentamente estas instruções antes de utilizar a caneta pré-cheia FlexTouch.
Se não seguir atentamente as instruções, pode administrar insulina a mais ou a menos, o que pode levar a um nível de açúcar no sangue demasiado alto ou demasiado baixo.

Não utilize a caneta sem que tenha recebido formação adequada por parte do seu médico ou enfermeiro.
Comece por se **certificar de que a caneta contém Tresiba 200 unidades/mL** e, em seguida, observe as ilustrações abaixo para ficar a conhecer os diferentes elementos que fazem parte da caneta e da agulha.

Se for invisual ou tiver alterações da visão e não puder ver o marcador de doses na caneta, não utilize esta caneta sem ajuda. Obtenha ajuda junto de uma pessoa com boa visão, com formação para utilizar a caneta pré-cheia FlexTouch.

A sua caneta é uma caneta de insulina pré-cheia com um sistema de marcação de dose que contém 600 unidades de insulina. Pode selecionar um **máximo de 160 unidades por dose, com aumentos de 2 unidades**. A sua caneta foi concebida para ser utilizada com as agulhas descartáveis de utilização única NovoTwist ou NovoFine até 8 mm de comprimento.

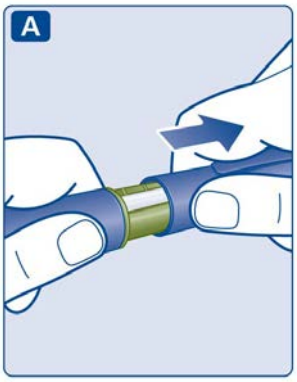
Informações importantes
Tenha em especial atenção as seguintes notas, uma vez que são importantes para a utilização correta da caneta.

Tresiba caneta pré-cheia e agulha (exemplo) (FlexTouch)

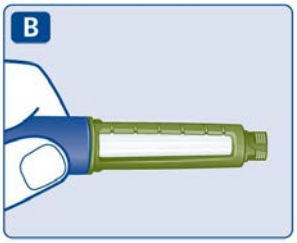
1 Preparação da sua caneta

- **Verifique o nome e a dosagem no rótulo** da sua caneta, para se certificar de que contém Tresiba 200 unidades/mL. Esta verificação é particularmente importante se tomar mais do que um tipo de insulina. Se tomar a insulina errada, o seu nível de açúcar no sangue pode ficar demasiado alto ou demasiado baixo.

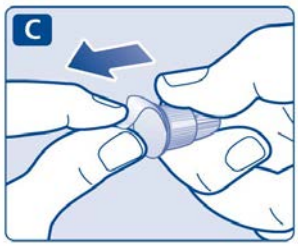
- **Retire a tampa da caneta.**



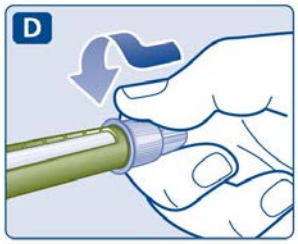
- **Verifique se a insulina da caneta tem um aspeto límpido** e incolor.
  Observe através da janela de insulina. Se a insulina tiver um aspeto turvo, não utilize a caneta.



- **Pegue numa agulha nova** e retire o selo de proteção.



- **Encaixe a agulha a direito na caneta. Enrosque até apertar.**



- **Retire a proteção exterior da agulha e guarde-a para mais tarde.** Será necessária após a injeção para retirar corretamente a agulha da caneta.

- **Retire a proteção interior da agulha e deite fora.** Se tentar colocá-la de novo, poderá picar-se inadvertidamente com a agulha.

  Pode aparecer uma gota de insulina na ponta da agulha. É normal que tal aconteça, mas continua a ser necessário verificar o fluxo da insulina.

⚠ **Utilize sempre uma agulha nova em cada injeção.**
Deste modo, reduz o risco de contaminação, infeções, fugas de insulina, entupimento das agulhas e administração de doses incorretas.

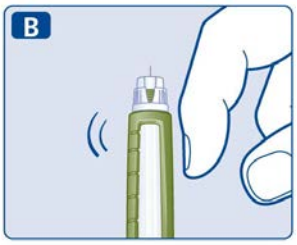
⚠ **Nunca utilize uma agulha dobrada ou danificada.**

2 Verificação do fluxo de insulina

- **Verifique sempre o fluxo de insulina antes de começar.**
  Deste modo, certifica-se de que recebe a dose de insulina completa.

- Rode o seletor de dose de forma a **selecionar 2 unidades. Certifique-se de que o marcador de doses mostra 2.**

- Segure a caneta com a agulha virada para cima.
  Bata levemente algumas vezes na parte de cima da caneta, para fazer com que eventuais bolhas de ar subam para o topo.



- **Pressione e mantenha pressionado o botão injetor** até o marcador de doses voltar a 0.
  O número 0 tem de ficar alinhado com o indicador de dose.
  Deve aparecer uma gota de insulina na ponta da agulha.

Poderá permanecer na ponta da agulha uma pequena bolha de ar, mas não será injetada.

Se não aparecer qualquer gota, repita os passos 2**A** a 2**C** até ao máximo de 6 vezes. Se continuar a não aparecer qualquer gota, troque a agulha e repita os passos 2**A** a 2**C** uma vez mais.

Se mesmo assim continuar a não aparecer uma gota de insulina, deite a caneta fora e utilize uma nova.

⚠ **Certifique-se sempre de que aparece uma gota** na ponta da agulha antes de injetar a insulina. Este procedimento garante que a insulina está a fluir.

Se não aparecer qualquer gota, **não** injete insulina, mesmo que o marcador de doses se mova. Esta situação pode indicar que a agulha está entupida ou estragada.

⚠ **Verifique sempre o fluxo antes da injeção.** Se não verificar o fluxo, pode administrar pouca ou mesmo nenhuma insulina. Esta situação pode levar a um nível de açúcar no sangue demasiado alto.

3 Seleção da dose

- **Certifique-se de que o marcador de doses mostra 0 antes de começar.**
  O número 0 tem de ficar alinhado com o indicador de dose.
- **Rode o seletor de dose para selecionar a dose pretendida,** de acordo com as instruções do seu médico ou enfermeiro.
- O marcador de doses mostra a dose marcada em unidades. **Não recalcule a dose**.

Se selecionar uma dose incorreta, pode rodar o seletor de dose para a frente ou para trás para a dose correta.

A caneta pode marcar um máximo de 160 unidades.

O seletor de dose altera o número de unidades. Apenas o marcador de doses e o indicador de dose mostram a quantidade de unidades que seleciona por dose.

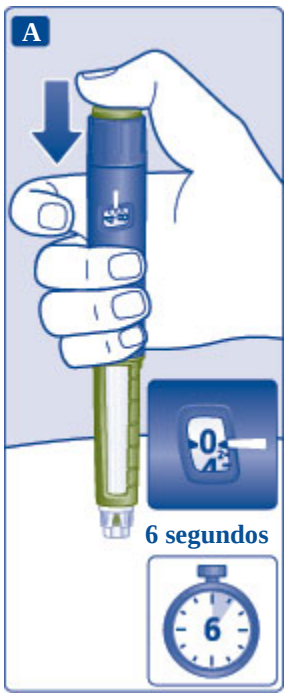
Pode selecionar até 160 unidades por dose. Quando a sua caneta contém menos de 160 unidades, o marcador de doses pára no número de unidades restante.

O seletor de dose emite um clique diferente ao rodar para a frente, para trás ou ao ultrapassar o número de unidades restante. Não conte os cliques da caneta.

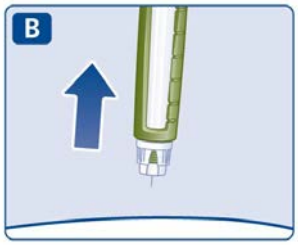
⚠ **Utilize sempre o marcador de doses e o indicador de dose para verificar a quantidade de unidades que selecionou antes de injetar a insulina.**
Não conte os cliques da caneta. Se selecionar e injetar uma dose errada, o seu nível de açúcar no sangue pode ficar demasiado alto ou demasiado baixo.
Não utilize a escala de insulina, uma vez que mostra apenas a quantidade aproximada de insulina que resta na caneta.

4 Injeção da dose

- **Introduza a agulha sob a pele** tal como o seu médico ou enfermeiro lhe mostrou.
- **Certifique-se de que consegue ver o marcador de doses.**
  Não toque no marcador de doses com os seus dedos. Poderia interromper a injeção.
- **Pressione e mantenha pressionado o botão injetor até o marcador de doses voltar a 0.**
  O número 0 tem de ficar alinhado com o indicador de dose.
  Nesse momento, poderá ouvir ou sentir um clique.
- **Deixe a agulha sob a pele durante, pelo menos, 6 segundos,** para assegurar que recebe a sua dose completa.



- **Mantendo a agulha e caneta a direito, retire-as da pele.**
  Se surgir sangue no local da injeção, pressione ligeiramente com algodão. Não esfregue a área.

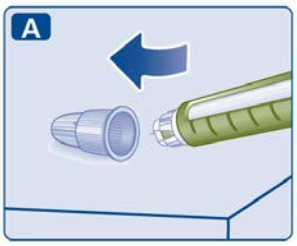


Poderá ver uma gota de insulina na ponta da agulha após a injeção. É normal que tal aconteça e não afeta a sua dose.

⚠ **Verifique sempre o marcador de doses para saber a quantidade de unidades que injeta.**
O marcador de doses mostra o número exato de unidades. Não conte os cliques da caneta. Pressione o botão injetor até o marcador de doses regressar a 0 após a injeção. Se o marcador de doses parar antes de regressar a 0, não foi administrada a dose completa, o que poderá resultar num nível de açúcar no sangue demasiado alto.

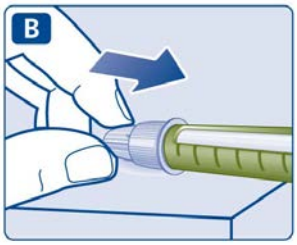
5 Após a injeção

- **Insira a ponta da agulha na respetiva proteção exterior** sobre uma superfície plana, sem tocar na agulha nem na proteção exterior da agulha.

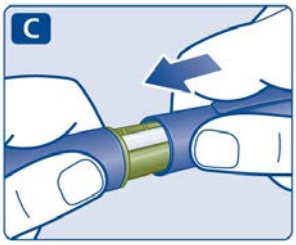


- Quando a agulha estiver tapada, **empurre completamente e com cuidado a proteção exterior da agulha.**

- **Desenrosque a agulha** e elimine-a com cuidado.



- **Coloque a tampa** na sua caneta após cada utilização para proteger a insulina da luz.



Elimine sempre a agulha após cada injeção Deste modo, reduz o risco de contaminação, infeções, fugas de insulina, entupimento das agulhas e administração de doses incorretas. Se a agulha estiver entupida, **não** será injetada qualquer insulina.

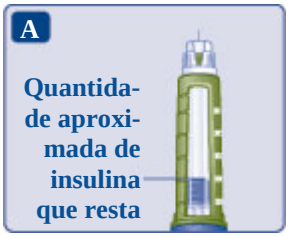
Quando a caneta estiver vazia, deite-a fora **sem** a agulha colocada, conforme as instruções do seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou das autoridades locais.

⚠ **Nunca tente voltar a colocar a proteção interior da agulha.** Poderá picar-se com a agulha.

⚠ **Retire sempre a agulha após cada injeção** e guarde a sua caneta sem a agulha colocada. Deste modo, reduz o risco de contaminação, infeções, fugas de insulina, entupimento das agulhas e administração de doses incorretas.

6 Qual a quantidade de insulina que resta?

- A **escala de insulina** mostra a quantidade **aproximada** de insulina que resta na caneta.



- **Para verificar com precisão a quantidade de insulina que resta,** utilize o marcador de doses: Rode o seletor de dose até o **marcador de doses parar**.
  Se mostrar 160, **restam, pelo menos, 160** unidades na caneta.
  Se mostrar **menos de 160,** o número mostrado corresponde ao número de unidades que resta na caneta.

- Rode o seletor de dose para trás até o marcador de doses mostrar 0.

- Se necessitar de uma quantidade de insulina superior às unidades que restam na caneta, pode dividir a dose entre duas canetas.

⚠ **Tenha cuidado para efetuar o cálculo corretamente se tiver de dividir a sua dose.**
Em caso de dúvida, tome a dose completa com uma nova caneta. Se dividir a dose incorretamente, irá injetar insulina a mais ou a menos, o que pode levar a um nível de açúcar no sangue demasiado alto ou demasiado baixo.

⚠ **Informações importantes adicionais**

- **Traga sempre consigo a caneta.**

- **Transporte sempre consigo uma caneta sobressalente e agulhas novas,** em caso de perda ou dano.

- Mantenha sempre a caneta e as agulhas **fora da vista e do alcance de terceiros,** especialmente de crianças.

- **Nunca partilhe** a sua caneta ou agulhas com outras pessoas. Isso pode originar infeções cruzadas.

- **Nunca partilhe** a sua caneta com outras pessoas. O seu medicamento pode ser-lhes prejudicial à saúde.

- Os profissionais de saúde têm de **ter muito cuidado ao manusear agulhas já utilizadas** - para reduzir o risco de lesões provocadas pela agulha e infeções cruzadas.

Cuidados a ter com a sua caneta

Trate a sua caneta com cuidado. A utilização descuidada ou indevida pode causar uma administração inadequada, o que pode levar a um nível de açúcar no sangue demasiado alto ou demasiado baixo.

- **Não deixe a sua caneta no carro** nem noutro local onde possa aquecer ou arrefecer demasiado.

- **Não exponha sua a caneta ao pó, sujidade ou qualquer tipo de líquido.**

- **Não lave, molhe nem lubrifique a sua caneta.** Se necessário, limpe-a com um detergente suave num pano húmido.

- **Não deixe cair a sua caneta** nem bata com a mesma contra superfícies duras.
Se a deixar cair ou suspeitar que existe algum problema, coloque uma nova agulha e verifique o fluxo de insulina antes de administrar a injeção.

- **Não tente voltar a encher a sua caneta.** Quando estiver vazia, terá de ser eliminada.
- **Não tente reparar a sua caneta** nem desmontá-la.

Folheto informativo: Informação para o doente

Tresiba 100 unidades/mL solução injetável em cartucho
insulina degludec

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
– Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
– Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
– Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
– Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto
1. O que é Tresiba e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Tresiba
3. Como utilizar Tresiba
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Tresiba
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tresiba e para que é utilizado

Tresiba é uma insulina basal de ação lenta, chamada insulina degludec. É utilizado no tratamento da diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças com 1 ano ou mais de idade. Tresiba ajuda o organismo a reduzir o seu nível de açúcar no sangue. É administrado uma vez ao dia. Ocasionalmente, quando não puder seguir a sua posologia regular, pode alterar a hora de administração da dose, uma vez que Tresiba tem um efeito prolongado de diminuição do nível de açúcar no sangue (ver secção 3 ‘Posologia flexível’). Tresiba pode ser usado com insulinas de ação rápida administradas às refeições. Na diabetes mellitus tipo 2, Tresiba pode ser usado em combinação com comprimidos para a diabetes ou com outros medicamentos antidiabéticos injetáveis para além das insulinas

No caso de diabetes mellitus tipo 1, Tresiba tem de ser sempre utilizado em associação com insulinas de ação rápida administradas às refeições.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Tresiba

Não utilize Tresiba
- se tem alergia à insulina degludec ou a qualquer outro componente deste medicamento (ver secção 6).

Advertências e precauções
Consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Tresiba.

Tenha especialmente em conta o seguinte:

- Nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia) – Se o seu nível de açúcar no sangue estiver muito baixo, siga as orientações para a situação de nível baixo de açúcar no sangue na secção 4 ‘Possíveis efeitos secundários’.

- Nível alto de açúcar no sangue (hiperglicemia) – Se o seu nível de açúcar no sangue estiver muito alto, siga as orientações para a situação de nível alto de açúcar no sangue na secção 4 'Possíveis efeitos secundários'.
- Mudança de outras insulinas – Se mudar de outro tipo, marca ou fabricante de insulina, a dose de insulina pode ter que ser alterada. Fale com o seu médico.
- Pioglitazona usada com insulina, ver abaixo 'Pioglitazona'
- Perturbações da visão – As melhorias rápidas do controlo do açúcar no sangue podem levar a um agravamento temporário das afeções oculares da diabetes. Se sentir perturbações da visão fale com o seu médico.
- Assegurar que utiliza o tipo correcto de insulina – Verifique sempre o rótulo da insulina antes de cada injeção, para evitar qualquer troca acidental entre as diferentes dosagens de Tresiba, bem como de outras insulinas.

Se tiver uma insuficiência visual veja a secção 3 'Como utilizar Tresiba'.

Crianças e adolescentes
Tresiba pode ser usado em adolescentes e crianças com 1 ano de idade ou mais. Não existe experiência com a utilização de Tresiba em crianças com menos de 1 ano de idade.

Outros medicamentos e Tresiba
Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Alguns medicamentos afetam o seu nível de açúcar no sangue – tal pode implicar a alteração da sua dose de insulina.

Abaixo encontra-se uma lista dos medicamentos que mais frequentemente podem afetar o seu tratamento com insulina.

<u>O seu nível de açúcar no sangue pode baixar (hipoglicemia), se tomar:</u>
- outros medicamentos para o tratamento da diabetes (orais e injetáveis)
- sulfonamidas – para tratamento de infeções
- esteroides anabolizantes – tais como a testosterona
- beta-bloqueadores – para tratamento da tensão arterial alta. Tornam mais difícil o reconhecimento dos sinais de aviso de um nível de açúcar no sangue demasiado baixo (ver secção 4 'Sinais de aviso de nível de açúcar no sangue demasiado baixo')
- ácido acetilsalicílico (e outros salicilatos) – para tratamento da dor e febre ligeira
- inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) – para tratamento da depressão
- inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) – utilizados para tratar certas doenças cardíacas ou a tensão arterial elevada.

<u>O seu nível de açúcar no sangue pode subir (hiperglicemia), se tomar:</u>
- danazol – medicamento para a endometriose
- contracetivos orais – comprimidos para o controlo da natalidade
- hormonas da tiroide – para tratamento de distúrbios da tiroide
- hormona do crescimento – para tratamento da deficiência da hormona do crescimento
- glucocorticoides, tais como a 'cortisona' – para tratamento da inflamação
- simpaticomiméticos, tais como epinefrina (adrenalina), salbutamol ou terbutalina – para tratamento da asma
- tiazidas – para tratamento da tensão arterial elevada ou se o seu corpo estiver a reter demasiada água (retenção de líquidos).

<u>Octreótido e lanreótido</u> – utilizados para tratar uma doença rara envolvendo um excesso de hormona do crescimento (acromegalia). Podem aumentar ou diminuir o seu nível de açúcar no sangue.

<u>Pioglitazona</u> – medicamento antidiabético oral utilizado para tratar a diabetes mellitus tipo 2. Alguns doentes com diabetes mellitus tipo 2 de longa duração e com doença cardíaca ou antecedente de acidente vascular cerebral, que foram tratados com pioglitazona e insulina, desenvolveram insuficiência cardíaca. Informe o seu médico imediatamente, se sentir sinais de insuficiência cardíaca,

tais como falta de ar invulgar ou rápido aumento de peso ou inchaço localizado (edema).

Se qualquer dos pontos acima se aplicar no seu caso (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Tresiba com álcool
Se beber bebidas alcoólicas, as suas necessidades de insulina podem mudar. O seu nível de açúcar no sangue pode aumentar ou diminuir. Assim, é aconselhável uma vigilância do seu nível de açúcar no sangue mais frequente do que o habitual.

Gravidez e amamentação
Desconhece-se se Tresiba afeta o bebé durante a gravidez. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. A sua dose de insulina pode ter que ser alterada durante a gravidez e após o parto. É necessário um controlo cuidadoso da sua diabetes durante a gravidez. Evitar um nível de açúcar no sangue demasiado baixo (hipoglicemia) é particularmente importante para a saúde do bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Níveis de açúcar no sangue demasiado baixos (hipoglicemia) ou demasiado altos (hiperglicemia) podem afetar a sua capacidade de condução de veículos ou de utilização de ferramentas ou máquinas. Se o seu nível de açúcar no sangue for demasiado baixo ou demasiado alto, a sua capacidade de concentração ou reação pode ser afetada. Deste modo, poderá colocar-se a si próprio ou a outras pessoas em perigo. Pergunte ao seu médico se pode conduzir, caso:
- tenha frequentemente um nível baixo de açúcar no sangue.
- não consiga reconhecer facilmente os sintomas de um nível baixo de açúcar no sangue.

Informações importantes sobre alguns componentes de Tresiba
Tresiba contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose. Significa, portanto, que o medicamento é, basicamente, ‘isento de sódio’.

3. Como utilizar Tresiba

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Se for invisual ou tiver alterações da visão e não puder ver o marcador de doses na caneta, não utilize esta insulina sem ajuda. Obtenha ajuda junto de uma pessoa com boa visão, com formação para utilizar a caneta.

Juntamente com o seu médico irão decidir:
- a quantidade diária de Tresiba de que necessita
- quando deverá verificar o seu nível de açúcar no sangue e se é necessário uma dose maior ou menor.

Posologia flexível
- Respeite sempre a dose indicada pelo seu médico.
- Utilize Tresiba uma vez ao dia, preferencialmente todos os dias à mesma hora.
- Nos casos em que não seja possível a administração à mesma hora do dia, Tresiba pode ser administrado a uma hora diferente do dia. É necessário garantir sempre um mínimo de 8 horas entre as doses.
- Se pretender alterar a sua dieta habitual, fale previamente com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, uma vez que a alteração da dieta poderá alterar as suas necessidades de insulina.

O médico poderá alterar a sua dose, com base no seu nível de açúcar no sangue.

Caso esteja a utilizar outros medicamentos, pergunte ao seu médico se é necessário ajustar o

tratamento.

Utilização em doentes idosos (≥ 65 anos)
Tresiba pode ser utilizado em doentes idosos, mas, neste caso, poderá ser necessário verificar mais frequentemente o nível de açúcar no sangue. Fale com o seu médico sobre alterações na sua dose.

Se tiver problemas de rins ou de fígado
Se tiver problemas de rins ou de fígado poderá ser necessário verificar o seu nível de açúcar no sangue mais frequentemente. Fale com o seu médico sobre alterações na sua dose.

Injeção do medicamento
Antes de utilizar Tresiba pela primeira vez, o seu médico ou enfermeiro irá mostrar-lhe como utilizá-lo.
- Consulte também o manual fornecido com o sistema de administração de insulina.
- Verifique o nome e a dosagem no rótulo, para se certificar de que se trata de Tresiba Penfill.

Não utilize Tresiba
- Em bombas de perfusão de insulina.
- Se Tresiba Penfill ou o sistema de administração que estiver a utilizar estiver danificado. Devolva-o ao seu fornecedor. Consulte o manual do sistema de administração para obter instruções adicionais.
- Se Tresiba Penfill estiver danificado ou não tiver sido conservado corretamente (ver secção 5 'Como conservar Tresiba').
- Se a insulina não tiver um aspeto límpido e incolor.

Como administrar a injeção
- Tresiba é administrado através de uma injeção sob a pele (injeção subcutânea). Não injete numa veia nem num músculo.
- Os melhores pontos para se autoinjetar são as coxas, a parte superior dos braços ou a barriga ao nível da cintura (abdómen).
- Mude o local na área de administração da injeção todos os dias para reduzir o risco de desenvolver inchaços e deformações na pele (ver secção 4).

Se utilizar mais Tresiba do que deveria
Se utilizar demasiada insulina, o seu nível de açúcar no sangue pode ficar demasiado baixo (hipoglicemia) - ver aviso na secção 4 'Nível de açúcar no sangue demasiado baixo'.

Caso se tenha esquecido de utilizar Tresiba
Se se esquecer de uma dose, injete a dose em falta quando se aperceber de tal, certificando-se de que garante um mínimo de 8 horas entre doses. Caso se aperceba de que se esqueceu de tomar a dose anterior no momento de tomar a dose seguinte, não injete uma dose a dobrar, mas retome a sua dose de uma vez ao dia.

Se parar de utilizar Tresiba
Não pare a utilização da sua insulina sem falar com o seu médico. Se parar de utilizar a sua insulina poderá levar a um nível de açúcar no sangue muito alto e a cetoacidose (um problema que consiste no excesso de ácido no sangue) (ver aviso na secção 4 'Nível de açúcar no sangue demasiado alto').

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A hipoglicemia (nível de açúcar no sangue muito baixo) pode ocorrer muito frequentemente com o tratamento com insulina (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas). Esta situação pode ser muito grave. Se o seu nível de açúcar no sangue ficar muito baixo, pode ficar inconsciente. A hipoglicemia grave pode

causar lesões cerebrais e pode ser perigosa. Se tiver sintomas de um niível baixo de açúcar no sangue, tome medidas para aumentar o seu nível de açúcar no sangue imediatamente. Ver abaixo aviso em 'Pode ocorrer um nível de açúcar no sangue demasiado baixo'.

Se tiver uma reação alérgica grave (raramente observada) à insulina ou a qualquer um dos componentes de Tresiba, pare de utilizar Tresiba e fale com um médico imediatamente. Os sinais de uma reação alérgica grave são:

- as reações locais espalham-se por outras partes do corpo
- deixa de se sentir bem subitamente e apresenta transpiração
- começa a sentir-se maldisposto (vómitos)
- sente dificuldade em respirar
- tem um batimento cardíaco rápido ou sente tonturas.

Outros efeitos secundários incluem:

Frequentes *(podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)*
Reações no local da injeção: Podem ocorrer reações no local da injeção. Os sinais podem incluir: dor, vermelhidão, erupção na pele com comichão, inchaço e comichão. As reações normalmente desaparecem após alguns dias. Se não desaparecerem após algumas semanas, consulte o seu médico. Pare de utilizar Tresiba e fale com um médico imediatamente, se as reações se agravarem. Para mais informações, ver 'Reação alérgica grave' abaixo.

Pouco frequentes *(podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)*
Alterações da pele no local de administração da injeção (lipodistrofia): O tecido adiposo sob a pele poderá atrofiar (lipoatrofia) ou aumentar de espessura (lipohipertrofia). A alteração do local de cada injeção poderá ajudar a reduzir o risco de desenvolver estas alterações na pele. Se notar alterações na pele, informe o seu médico ou enfermeiro. Se continuar a administrar a injeção no mesmo local, estas reações podem agravar-se ainda mais e afetar a quantidade de medicamento absorvida pelo corpo.
Articulações inchadas: Quando começar a utilizar o medicamento, o corpo poderá fazer uma retenção de líquidos superior ao necessário. Esta situação provoca um inchaço nos tornozelos e noutras articulações. Geralmente, é uma situação que dura pouco tempo.

Raros *(podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)*
Este medicamento pode provocar reações alérgicas, tais como erupção na pele com comichão, inchaço da língua e lábios, diarreia, náuseas, cansaço e comichão.

Efeitos gerais do tratamento da diabetes

- Nível de açúcar no sangue demasiado baixo (hipoglicemia)

Pode ocorrer um nível de açúcar no sangue demasiado baixo se:
Beber álcool; utilizar demasiada insulina; fazer mais exercício do que o habitual; comer muito pouco ou falhar uma refeição.

Sinais de aviso de um nível de açúcar no sangue demasiado baixo - podem surgir rapidamente:
Dor de cabeça; fala lenta e indistinta; batimento cardíaco rápido; suores frios, pele fria e pálida; enjoo, sensação de muita fome; tremores ou sensação de nervosismo ou ansiedade; sensação invulgar de cansaço, fraqueza e sonolência; sensação de desorientação, dificuldades de concentração; alterações temporárias na visão.

O que fazer se tiver um nível de açúcar no sangue demasiado baixo

- Coma alguns rebuçados ou outros alimentos muito açucarados, como doces, bolachas ou sumo de fruta (traga sempre consigo alguns rebuçados ou alimentos muito açucarados, para estar prevenido).
- Se possível, meça o seu nível de açúcar no sangue e descanse. Pode necessitar medir o seu nível de açúcar no sangue mais do que uma vez, dado que, como com todas as insulinas basais, a melhoria do nível baixo de açúcar no sangue pode ser demorada.

- Aguarde até os sintomas de nível de açúcar no sangue demasiado baixo desaparecerem ou até o nível de açúcar no sangue estabilizar. Em seguida, continue o tratamento com insulina como habitualmente.

O que as outras pessoas precisam de fazer se desmaiar
Informe todas as pessoas com quem convive de que tem diabetes. Informe-as acerca do que poderia acontecer se o seu nível de açúcar no sangue ficar demasiado baixo, incluindo o risco de desmaiar.

Informe as pessoas de que se desmaiar, devem:
- virá-lo de lado
- pedir ajuda médica imediatamente
- **não** lhe dar nada para comer ou beber, uma vez que poderá sufocar.

Pode recuperar mais rapidamente do estado de inconsciência se lhe for administrada uma injeção de glucagom. Esta injeção apenas poderá ser administrada por alguém que saiba como utilizar o produto.
- Se lhe for injetado glucagom irá precisar de açúcar ou um alimento açucarado logo que recupere a consciência.
- Se não responder a uma injeção de glucagom, terá de receber tratamento num hospital.
- Se a hipoglicemia grave e prolongada não for tratada, poderá causar uma lesão cerebral. Esta poderá ser temporária ou permanente. Poderá mesmo provocar a morte.

Fale com o seu médico se:
- o seu nível de açúcar no sangue ficou tão baixo que o levou a desmaiar
- tiver havido necessidade de injetar glucagom
- recentemente teve muitas vezes um nível de açúcar no sangue demasiado baixo.

Poderá ser necessário alterar a dose ou a hora de administração das suas injeções de insulina, os alimentos ou o exercício.

- Nível de açúcar no sangue demasiado alto (hiperglicemia)

Pode ocorrer um nível de açúcar no sangue demasiado alto se:
Comer mais ou fizer menos exercício do que o habitual; beber álcool; tiver uma infeção ou febre; não tiver administrado insulina suficiente; administrar repetidamente menos insulina do que aquela de que necessita; esquecer-se de administrar insulina ou parar a administração de insulina sem falar com o seu médico.

Sinais de aviso de um nível de açúcar no sangue demasiado alto - de um modo geral, surgem gradualmente:
Pele seca e com vermelhidão; sensação de sonolência ou cansaço; boca seca, hálito com cheiro a fruta (acetona); aumento da frequência urinária, sensação de sede; perda de apetite, enjoo (náuseas ou vómitos).
Estes podem ser sinais de um problema muito grave chamado cetoacidose. Trata-se da acumulação de ácidos no sangue, por o sangue estar a decompor gordura em vez de açúcar. Caso não seja tratada, esta situação pode conduzir a coma diabético e, eventualmente, à morte.

O que fazer se tiver um nível de açúcar no sangue demasiado alto
- Teste o seu nível de açúcar no sangue.
- Controle a presença de corpos cetónicos na urina.
- Procure auxílio médico imediatamente.

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tresiba

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo de Penfill e na embalagem, após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Antes da primeira utilização
Conservar no frigorífico (2°C a 8°C). Manter afastado do gerador de frio. Não congelar.

Após a abertura inicial ou quando transportado como sobressalente
Não refrigerar. Pode transportar o cartucho Tresiba (Penfill) consigo e mantê-lo à temperatura ambiente (não superior a 30°C) durante um máximo de 8 semanas.

Mantenha sempre Tresiba Penfill dentro da embalagem exterior quando não estiver a utilizá-lo para o proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tresiba
- A substância ativa é a insulina degludec. Cada mL de solução contém 100 unidades (U) de insulina degludec. Cada cartucho (3 mL) contém 300 unidades (U) de insulina degludec.
- Os outros componentes são glicerol, metacresol, fenol, acetato de zinco, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Tresiba e conteúdo da embalagem
Tresiba apresenta-se como uma solução injetável límpida e incolor, num cartucho (300 unidades em 3 mL).

Embalagens de 5 e 10 cartuchos de 3 mL. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dinamarca

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.