

TRESIBA®

insulin degludec injection 100 U/mL, 200 U/mL

DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar TRESIBA® de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de TRESIBA®.

TRESIBA® (insulin degludec) injection, para uso subcutáneo

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2015

INDICACIONES Y USO

TRESIBA® es un análogo de la insulina humana de acción prolongada que está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes a partir de 1 año de edad con diabetes mellitus (1).

Limitaciones de uso:

- No se recomienda para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Consulte la información de prescripción completa para obtener instrucciones importantes sobre la administración (2.1).
- Inyecte TRESIBA® por vía subcutánea en el muslo, la parte superior del brazo o el abdomen (2.1).
- Altere los lugares de inyección para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea localizada (2.1).
- Para los pacientes pediátricos que necesiten menos de 5 unidades de TRESIBA® por día, use un vial de TRESIBA® U-100 (2.1).
- En adultos, inyecte por vía subcutánea una vez al día, a cualquier hora (2.2).
- En pacientes pediátricos, inyecte por vía subcutánea una vez al día a la misma hora todos los días (2.2).
- Individualice la dosis en función del tipo de diabetes, las necesidades metabólicas, los resultados del monitoreo de la glucosa en sangre y el objetivo de control glucémico (2.2).
- Se recomienda dejar pasar de 3 a 4 días entre incrementos de dosis (2.2).
- Consulte la información de prescripción completa para conocer la dosis inicial recomendada en pacientes sin tratamiento previo con insulina y en pacientes que ya reciben terapia con insulina (2.3, 2.4).

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: Disponible en:

- 100 unidades/ml (U-100): pluma precargada FlexTouch® de 3 ml para uso en un solo paciente (3).
- 100 unidades/ml (U-100): vial con dosis múltiples de 10 ml (3).
- 200 unidades/ml (U-200): pluma precargada FlexTouch® de 3 ml para uso en un solo paciente (3).

CONTRAINDICACIONES

- Durante episodios de hipoglucemia (4).
- Hipersensibilidad a la insulina degludec o a cualquiera de los excipientes de TRESIBA® (4).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Nunca se debe compartir** una pluma TRESIBA® FlexTouch®, una jeringa de insulina o una aguja entre pacientes aunque se cambie la aguja (5.1).
- Hiperoglucemia o hipoglucemia por cambios en el régimen de insulina:** Haga cambios en el régimen de insulina del paciente (p. ej., concentración, fabricante, tipo, lugar de inyección o método de administración de la insulina) bajo supervisión médica minuciosa e incrementando la frecuencia del monitoreo de la glucosa en sangre (5.2).
- Hipoglucemia:** Puede ser potencialmente mortal. Aumente el monitoreo por cambios en: dosis de insulina, fármacos concomitantes, patrón de alimentación, actividad física; y en pacientes con insuficiencia renal o hepática, o con hipoglucemia asintomática (5.3, 5.4, 6.1).
- Hipoglucemia por errores de medicación:** Pueden ocurrir mezclas accidentales entre productos con insulina. Indique a los pacientes que revisen las etiquetas de la insulina antes de la inyección. NO transfiera TRESIBA® de la pluma TRESIBA® a una jeringa para su administración, ya que podría producirse una sobredosis e hipoglucemia grave (5.4).
- Reacciones de hipersensibilidad:** Pueden desarrollarse alergias graves, potencialmente mortales y generalizadas, como la anafilaxia. Se debe discontinuar el uso de TRESIBA®, monitorear al paciente y dar tratamiento si está indicado (5.5).
- Hipopotasemia:** Puede ser potencialmente mortal. Monitoree los niveles de potasio en pacientes con riesgo de hipopotasemia y dé tratamiento si está indicado (5.6).

- Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca con el uso concomitante de tiazolidinedionas (TZD):** Observe si hay signos y síntomas de insuficiencia cardíaca; considere reducir la dosis o discontinuar el uso si se produce insuficiencia cardíaca (5.7).

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas frecuentemente asociadas con TRESIBA®:

- hipoglucemia, reacciones alérgicas, reacciones en el lugar de inyección, lipodistrofia, prurito, erupción cutánea, edema y aumento de peso (6.1).

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Novo Nordisk al 1-800-727-6500 o con la FDA (Food and Drug Administration [Administración de Alimentos y Medicamentos]) al 1-800-FDA-1088 o visitando www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Fármacos que afectan el metabolismo de la glucosa:** Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina (7).
- Fármacos antiadrenérgicos** (p. ej., betabloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina): Los signos y síntomas de hipoglucemia pueden reducirse o estar ausentes (5.3, 7).

Consulte la sección 17, INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE, para conocer el rotulado para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 07/2022

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Instrucciones de administración importantes
- Instrucciones generales de dosificación
- Dosis inicial en pacientes sin tratamiento previo con insulina
- Cambiar de otras terapias con insulina a TRESIBA®

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Nunca comparta una pluma TRESIBA® FlexTouch®, una aguja o una jeringa de insulina entre pacientes
- Hiperoglucemia o hipoglucemia por cambios en el régimen de insulina
- Hipoglucemia
- Hipoglucemia por errores de medicación
- Reacciones de hipersensibilidad
- Hipopotasemia
- Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca congestiva por el uso concomitante de un agonista de PPAR gamma

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en ensayos clínicos
- Inmunogenia
- Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- Diabetes tipo 1 en adultos
- Diabetes tipo 1 en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad
- Diabetes tipo 2 en adultos
- Ensayo de resultados sobre seguridad

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- Cómo se suministra
- Almacenamiento recomendado

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se incluyen las secciones ni las subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA**1 INDICACIONES Y USO**

TRESIBA® está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes a partir de 1 año de edad con diabetes mellitus.

Limitaciones de uso

- No se recomienda para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**2.1 Instrucciones de administración importantes**

- Siempre revise las etiquetas de la insulina antes de la administración [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*].
- Inspeccione visualmente el producto para detectar la presencia de partículas o alteración del color. Solo use TRESIBA® si la solución es transparente e incolora.
- Inyecte TRESIBA® por vía subcutánea en el muslo, la parte superior del brazo o el abdomen.
- Alterne los lugares de inyección dentro de la misma zona entre una inyección y otra para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea localizada. No inyecte en zonas de lipodistrofia o amiloidosis cutánea localizada [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)* y *Reacciones adversas (6.1, 6.3)*].
- Durante los cambios en el régimen de insulina del paciente, aumente la frecuencia de monitoreo de la glucosa en sangre [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Para los pacientes pediátricos que necesiten menos de 5 unidades de TRESIBA® por día, use el vial de TRESIBA® U-100.
- NO administre TRESIBA® por vía intravenosa ni en una bomba de infusión de insulina.
- NO diluya ni mezcle TRESIBA® con ninguna otra insulina o solución.
- NO transfiera TRESIBA® de la pluma TRESIBA® FlexTouch® a una jeringa para su administración [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*].
- Las plumas TRESIBA® FlexTouch® deben usarse con precaución por pacientes con problemas de la vista que puedan depender de oír los clics para seleccionar su dosis.

2.2 Instrucciones generales de dosificación

- TRESIBA® está disponible en dos concentraciones (U-100 y U-200):
 - TRESIBA® U-100 está disponible como pluma FlexTouch® para uso en un solo paciente y como vial de dosis múltiples.
 - La pluma FlexTouch® administra dosis en incrementos de 1 unidad y puede administrar hasta 80 unidades en una única inyección.
 - TRESIBA® U-200 está disponible como pluma FlexTouch® para uso en un solo paciente.
 - La pluma FlexTouch® administra dosis en incrementos de 2 unidades y puede administrar hasta 160 unidades en una única inyección.
- NO realice la conversión de la dosis al utilizar las plumas TRESIBA® FlexTouch® U-100 o U-200. El visor de dosis muestra la cantidad de unidades de insulina que se administrarán y no es necesario hacer la conversión.
- En adultos, inyecte TRESIBA® por vía subcutánea una vez al día, a cualquier hora.
- En pacientes pediátricos, inyecte TRESIBA® por vía subcutánea una vez al día a la misma hora todos los días.
- Individualice y ajuste la dosis de TRESIBA® en función de las necesidades metabólicas del paciente, los resultados del monitoreo de la glucosa en sangre y el objetivo de control glucémico.
- Se recomienda dejar pasar de 3 a 4 días entre incrementos de dosis.
- Es posible que se necesite ajustar la dosis con cambios en la actividad física, cambios en los patrones de alimentación (es decir, contenido de macronutrientes o momento de la ingesta de alimentos), cambios en la función renal o hepática o durante una enfermedad aguda para minimizar el riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*].
- En pacientes adultos, indique a los pacientes que, si omiten una dosis de TRESIBA®, se inyecten la dosis diaria mientras están despiertos tan pronto descubran que omitieron la dosis. Indique a los pacientes que se aseguren de que hayan pasado al menos 8 horas entre inyecciones consecutivas de TRESIBA®.
- En el caso de los pacientes pediátricos, indique a los pacientes, si omiten una dosis de TRESIBA®, se comuniquen con su proveedor de atención médica para obtener orientación y monitoreen sus niveles de glucosa en sangre con más frecuencia hasta la siguiente dosis programada de TRESIBA®.
- En pacientes con diabetes tipo 1, TRESIBA® debe usarse de forma concomitante con insulina de acción corta.

2.3 Dosis inicial en pacientes sin tratamiento previo con insulina**Dosis inicial recomendada en pacientes con diabetes mellitus tipo 1:**

La dosis inicial recomendada de TRESIBA® en pacientes con diabetes tipo 1 sin tratamiento previo con insulina es aproximadamente de un tercio a la mitad de la dosis diaria total de insulina. El resto de la dosis diaria total de insulina debe administrarse como insulina de acción corta y dividirse entre las comidas de todo el día. Como regla general, se pueden utilizar de 0.2 a 0.4 unidades de insulina por kilogramo de peso corporal para calcular la dosis diaria total de insulina en pacientes con diabetes tipo 1 sin tratamiento previo con insulina.

Dosis inicial recomendada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

La dosis inicial recomendada de TRESIBA® en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento previo con insulina es de 10 unidades una vez al día.

2.4 Cambiar de otras terapias con insulina a TRESIBA®

Se recomienda ajustar la dosis para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se cambia a los pacientes de otra terapia con insulina a insulina degludec [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Adultos con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2:

Inicie TRESIBA® con la misma dosis unitaria que la dosis unitaria diaria total de insulina de acción prolongada o intermedia.

Pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2:

Inicie TRESIBA® al 80 % de la dosis unitaria diaria total de insulina de acción prolongada o intermedia para minimizar el riesgo de hipoglucemia [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: Disponible como solución transparente e incolora:

- 100 unidades/ml (U-100): pluma precargada FlexTouch® de 3 ml para uso en un solo paciente
- 100 unidades/ml (U-100): vial de 10 ml con dosis múltiples
- 200 unidades/ml (U-200): pluma precargada FlexTouch® de 3 ml para uso en un solo paciente

4 CONTRAINDICACIONES

TRESIBA® está contraindicado:

- Durante episodios de hipoglucemia [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*].
- En pacientes con hipersensibilidad a la insulina degludec o a cualquiera de los excipientes de TRESIBA® [consulte *Advertencias y precauciones (5.5)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**5.1 Nunca comparta una pluma TRESIBA® FlexTouch®, una aguja o una jeringa de insulina entre pacientes**

Las plumas precargadas desechables TRESIBA® FlexTouch® nunca deben compartirse entre pacientes aunque se le cambie la aguja. Los pacientes que usan viales de TRESIBA® nunca deben compartir las agujas ni las jeringas con otra persona. Compartir estos artículos supone un riesgo de infección por patógenos de transmisión sanguínea.

5.2 Hiperglucemia o hipoglucemia por cambios en el régimen de insulina

Los cambios en un régimen de insulina (p. ej., concentración, fabricante, tipo, lugar de inyección o método de administración de la insulina) pueden afectar el control glucémico y predisponer a la hipoglucemia [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*] o a la hiperglucemia. Ha habido informes de que las inyecciones repetidas de insulina en zonas de lipodistrofia o amiloidosis cutánea localizada provocaron hiperglucemia; y ha habido informes de que un cambio repentino en el lugar de inyección (a una zona no afectada) provocó hipoglucemia [consulte *Reacciones adversas (6.1, 6.3)*].

Haga cambios en el régimen de insulina del paciente bajo supervisión médica minuciosa y una mayor frecuencia de monitoreo de la glucosa en sangre. Aconseje a los pacientes que se han inyectado varias veces en zonas de lipodistrofia o amiloidosis cutánea localizada que cambien el lugar de inyección a zonas no afectadas y que se monitoreen atentamente para detectar hipoglucemia. Para los pacientes con diabetes tipo 2, puede ser necesario ajustar el tratamiento antidiabético concomitante [consulte *Posología y administración (2.4)*].

5.3 Hipoglucemia

La hipoglucemia es la reacción adversa más frecuente de la insulina, incluso con TRESIBA® [consulte *Reacciones adversas (6.1)*]. La hipoglucemia grave puede provocar convulsiones, ser potencialmente mortal o causar la muerte. La hipoglucemia puede afectar la capacidad de concentración y el tiempo de reacción; esto puede poner al paciente y a otras personas en riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (p. ej., conducir u operar otras máquinas). TRESIBA®, o cualquier otra insulina, no debe usarse durante episodios de hipoglucemia [consulte *Contraindicaciones (4)*].

La hipoglucemia puede ocurrir repentinamente y los síntomas pueden diferir en cada paciente y cambiar con el tiempo en el mismo paciente. La capacidad de notar la presencia de síntomas de hipoglucemia puede ser menos pronunciada en pacientes con diabetes de larga data, en pacientes con neuropatía diabética, en pacientes que usan fármacos que bloquean el sistema nervioso simpático (p. ej., betabloqueantes) [consulte *Interacciones farmacológicas (7)*] y en pacientes que experimentan hipoglucemia recurrente.

El efecto de acción prolongada de TRESIBA® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia en comparación con las insulinas de acción más corta.

Factores de riesgo para la hipoglucemia

El riesgo de hipoglucemia generalmente aumenta con la intensidad del control glucémico. El riesgo de hipoglucemia después de una inyección está relacionado con la duración de la acción de la insulina [consulte *Farmacología clínica (12.2)*] y, en general, es mayor cuando el efecto hipoglucemiante de la insulina es máximo. Como sucede con todas las insulinas, el curso temporal del efecto hipoglucemiante de TRESIBA® puede variar entre los diferentes pacientes o en diferentes momentos en los mismos pacientes y depende de muchos factores, como el sitio de inyección y la irrigación sanguínea y la temperatura en el lugar de inyección.

Otros factores que pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia son los cambios en el patrón de alimentación (p. ej., contenido de macronutrientes o momento de las comidas), cambios en el nivel de actividad física o cambios en los fármacos concomitantes [consulte *Interacciones farmacológicas (7)*]. Los pacientes con insuficiencia renal o hepática pueden tener un mayor riesgo de sufrir hipoglucemia [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.6, 8.7)*].

Estrategias de mitigación del riesgo de hipoglucemia

Se debe enseñar a los pacientes y cuidadores a reconocer y manejar la hipoglucemia. El automonitoreo de la glucosa en sangre tiene una función esencial en la prevención y el manejo de la hipoglucemia. En pacientes con mayor riesgo de hipoglucemia y pacientes con hipoglucemia asintomática, se recomienda un aumento de la frecuencia del monitoreo de la glucosa en sangre.

5.4 Hipoglucemia por errores de medicación

Se han informado mezclas accidentales entre distintos productos con insulina. Para evitar errores de medicación entre TRESIBA® y otras insulinas, indique a los pacientes que siempre revisen la etiqueta de la insulina antes de cada inyección.

Para evitar errores en la administración de la dosis y una posible sobredosis, nunca use una jeringa para retirar TRESIBA® de la pluma precargada desechable de insulina TRESIBA® FlexTouch® [consulte *Posología y administración (2.1)* y *Advertencias y precauciones (5.3)*].

5.5 Reacciones de hipersensibilidad

Pueden ocurrir alergias graves, potencialmente mortales y generalizadas, incluida la anafilaxia, con las insulinas como TRESIBA® [consulte *Reacciones adversas (6.1)*]. Si se producen reacciones de hipersensibilidad, discontinue TRESIBA®, trate de inmediato según el estándar de atención y monitoree hasta que se resuelvan los signos y síntomas. TRESIBA® está contraindicado en pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad a la insulina degludec o a cualquiera de los excipientes.

5.6 Hipotasemia

Todas las insulinas, incluida TRESIBA®, hacen que el potasio pase del espacio extracelular al intracelular, lo que puede derivar en hipotasemia. La hipotasemia no tratada puede causar parálisis respiratoria, arritmia ventricular y muerte. Monitoree los niveles de potasio en pacientes con riesgo de hipotasemia si está indicado (p. ej., pacientes que usan medicamentos reductores del potasio y pacientes que toman medicamentos sensibles a las concentraciones séricas de potasio).

5.7 Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca congestiva por el uso concomitante de un agonista de PPAR gamma

Las tiazolidinedionas (TZD), que son agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) gamma, pueden causar retención de líquidos relacionada con la dosis cuando se usan en combinación con insulina. La retención de líquidos puede provocar o exacerbar una insuficiencia cardíaca congestiva. Los pacientes tratados con insulina, incluida TRESIBA®, y un agonista de PPAR gamma, deben ser observados para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. Si se desarrolla insuficiencia cardíaca congestiva, debe manejarse de acuerdo con los estándares de atención actuales y debe considerarse la discontinuación o la reducción de la dosis del agonista de PPAR gamma.

6 REACCIONES ADVERSAS

En otras partes de este documento, también se explican las siguientes reacciones adversas:

- Hipoglucemia [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]
- Hipoglucemia por errores de medicación [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]
- Reacciones de hipersensibilidad [consulte Advertencias y precauciones (5.5)]
- Hipopotasemia [consulte Advertencias y precauciones (5.6)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de TRESIBA® en sujetos con diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 se evaluó en nueve ensayos de 6 a 12 meses de duración en adultos y en un ensayo de 12 meses de duración en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con diabetes tipo 1. La seguridad cardiovascular de TRESIBA® se evaluó en un ensayo doble ciego, determinado por eventos, de una mediana de duración de 2 años en pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares [consulte Estudios clínicos (14)].

Los datos de la Tabla 1 reflejan la exposición de 1,102 adultos con diabetes tipo 1 a TRESIBA®, con una duración media de la exposición a TRESIBA® de 34 semanas en tres ensayos abiertos, los estudios A, B y C [consulte Estudios clínicos (14.1)]. La media de edad era de 43 años y el 1 % tenía más de 75 años. El 57 % eran hombres, el 81 % eran blancos, el 2 % eran negros o afroamericanos y el 4 % eran hispanos. La media del índice de masa corporal (IMC) era de 26 kg/m². La media de duración de la diabetes era de 18 años y la media de HbA_{1c} al inicio era del 7.8 %. Se informaron antecedentes de neuropatía, oftalmopatía y enfermedad cardiovascular al inicio en el 11 %, 16 %, 7 % y 0.5 %, respectivamente. La media de TFGe al inicio fue de 87 ml/min/1.73 m² y el 7 % de los pacientes presentaba una TFGe inferior a 60 ml/min/1.73 m².

Los datos de la Tabla 2 reflejan la exposición de 2,713 adultos con diabetes tipo 2 a TRESIBA®, con una duración media de la exposición a TRESIBA® de 36 semanas en seis ensayos abiertos, los estudios D, E, F, G, H e I [consulte Estudios clínicos (14.3)]. La media de edad era de 58 años y el 3 % tenía más de 75 años. El 58 % eran hombres, el 71 % eran blancos, el 7 % eran negros o afroamericanos y el 13 % eran hispanos. La media de IMC era de 30 kg/m². La media de duración de la diabetes era de 11 años y la media de HbA_{1c} al inicio era del 8.3 %. Se informaron antecedentes de neuropatía, oftalmopatía y enfermedad cardiovascular al inicio en el 14 %, 10 %, 6 % y 0.6 % de los participantes, respectivamente. Al inicio, la media de TFGe era de 83 ml/min/1.73 m² y el 9 % de los pacientes presentaba una TFGe inferior a 60 ml/min/1.73 m².

Las reacciones adversas frecuentes (excluida la hipoglucemia) que se produjeron en sujetos tratados con TRESIBA® durante ensayos clínicos en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 y adultos con diabetes mellitus tipo 2 se enumeran en la Tabla 1 y la Tabla 2, respectivamente. Las reacciones adversas frecuentes se definieron como reacciones que ocurrieron en ≥5 % de la población estudiada. La hipoglucemia no se muestra en estas tablas, pero se analiza en una subsección exclusiva a continuación.

La cantidad de 174 pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con diabetes tipo 1 fueron expuestos a TRESIBA® con una exposición media a TRESIBA® de 48 semanas. La edad media era de 10 años: el 25 % tenía entre 1 y 5 años, el 40 % tenía entre 6 y 11 años y el 35 % tenía entre 12 y 17 años. El 55 % era de sexo masculino, el 78 % eran blancos, el 3 % eran negros o afroamericanos y el 4 % era hispano. La media del índice de masa corporal (IMC) era de 18.7 kg/m². La media de duración de la diabetes era de 3.9 años y la media de HbA_{1c} al inicio era del 8.2 %. Las reacciones adversas frecuentes en los pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 tratados con TRESIBA® fueron similares a las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1.

Tabla 1: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥5 % de los pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 tratados con TRESIBA®

Reacción adversa	TRESIBA® (N = 1,102)
Nasofaringitis	23.9 %
Infección de las vías respiratorias superiores	11.9 %
Dolor de cabeza	11.8 %
Sinusitis	5.1 %
Gastroenteritis	5.1 %

Tabla 2: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥5 % de los pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con TRESIBA®

Reacción adversa	TRESIBA® (N = 2,713)
Nasofaringitis	12.9 %
Dolor de cabeza	8.8 %
Infección de las vías respiratorias superiores	8.4 %
Diarrea	6.3 %

Hipoglucemia

La hipoglucemia fue la reacción adversa observada con mayor frecuencia en pacientes tratados con TRESIBA®. Las tasas de hipoglucemia informadas dependen de la definición de hipoglucemia utilizada, el tipo de diabetes, la dosis de insulina, la intensidad del control de la glucosa, las terapias de base y otros factores intrínsecos y extrínsecos de los pacientes. Por estos motivos, la comparación de las tasas de hipoglucemia en los ensayos clínicos de TRESIBA® con la incidencia de hipoglucemia para otros productos puede ser engañosa y, además, puede no ser representativa de las tasas de hipoglucemia que se presentarán en la práctica clínica.

En los ensayos clínicos abiertos en pacientes adultos con diabetes tipo 1 y tipo 2, y en el ensayo clínico abierto en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1, los porcentajes de pacientes adultos y pediátricos con diabetes tipo 1 asignados aleatoriamente a TRESIBA® que experimentaron al menos un episodio de hipoglucemia en los ensayos clínicos [consulte Estudios clínicos (14)] y los adultos con diabetes tipo 2 se muestran en las Tablas 3 y 4, respectivamente.

La hipoglucemia grave en los ensayos abiertos con pacientes adultos se definió como un episodio que requirió la asistencia de otra persona para administrar activamente carbohidratos, glucagón o realizar otras acciones de reanimación. La hipoglucemia grave en el ensayo pediátrico se definió como un estado mental alterado en el que el niño no podía ayudar en su propia atención, estaba semiconsciente o inconsciente, o en coma ± convulsiones y podía necesitar terapia parenteral (glucagón o glucosa intravenosa). Se definió como episodio de hipoglucemia un episodio de hipoglucemia grave o un episodio en el que la medición de laboratorio o la automedición de la glucosa calibrada en plasma era inferior a 56 mg/dl o en el que la glucosa en sangre entera era inferior a 50 mg/dl (es decir, con o sin la presencia de síntomas hipoglucémicos).

Tabla 3: Porcentaje (%) de pacientes con diabetes tipo 1 que experimentaron al menos un episodio de hipoglucemia grave o hipoglucemia[§] con TRESIBA® en ensayos clínicos abiertos en pacientes adultos y pediátricos

	Estudio A Adultos + insulina aspart 52 semanas	Estudio B Adultos + insulina aspart 26 semanas	Estudio C Adultos + insulina aspart 26 semanas	Estudio J Pediátricos + insulina aspart 52 semanas
	TRESIBA® (N = 472)	TRESIBA® (N = 301)	TRESIBA® a la misma hora todos los días (N = 165)	TRESIBA® en momentos alternos (N = 164)
Hipoglucemia grave*				
Porcentaje de pacientes	12.3 %	10.6 %	12.7 %	10.4 %
Hipoglucemia[§]				
Porcentaje de pacientes	95.6 %	93.0 %	99.4 %	98.3 %

*Hipoglucemia grave en pacientes pediátricos: un estado mental alterado en el que el niño no podía ayudar en su propia atención, estaba semiconsciente o inconsciente, o en coma ± convulsiones y podía necesitar terapia parenteral (glucagón o glucosa intravenosa).[§]Hipoglucemia: un episodio de hipoglucemia grave o un episodio en el que la medición de laboratorio o la automedición de la glucosa calibrada en plasma era inferior a 56 mg/dl o en el que la glucosa en sangre entera era inferior a 50 mg/dl (es decir, con o sin la presencia de síntomas hipoglucémicos).

Tabla 4: Porcentaje (%) de pacientes con diabetes tipo 2 que experimentaron al menos un episodio de hipoglucemia grave o hipoglucemia[§] con TRESIBA® en ensayos clínicos abiertos en pacientes adultos

	Estudio D + 1-2 ADO* sin tratamiento previo con insulina 52 semanas	Estudio E + 1-2 ADO* sin tratamiento previo con insulina 26 semanas	Estudio F ± 1-3 ADO* sin tratamiento previo con insulina 26 semanas	Estudio G DMT2 ± 0-3 ADO* 26 semanas	Estudio H DMT2 ± 0-2 ADO* + insulina aspart 52 semanas	Estudio I DMT2 ± 1-2 ADO* sin tratamiento previo con insulina 26 semanas
	TRESIBA® (N = 766)	TRESIBA® (N = 228)	TRESIBA® (N = 284)	TRESIBA® (N = 226)	TRESIBA® (en momentos alternos) (N = 230)	TRESIBA® (N = 753)
Hipoglucemia grave						
Porcentaje de pacientes	0.3 %	0	0	0.9 %	0.4 %	4.5 %
Hipoglucemia[§]						
Porcentaje de pacientes	46.5 %	28.5 %	50 %	43.8 %	50.9 %	80.9 %

*ADO: antidiabético oral, [§]Hipoglucemia: un episodio de hipoglucemia grave o un episodio en el que la medición de laboratorio o la automedición de la glucosa calibrada en plasma era inferior a 56 mg/dl o en el que la glucosa en sangre entera era inferior a 50 mg/dl (es decir, con o sin la presencia de síntomas hipoglucémicos).

Reacciones de hipersensibilidad

Con la administración de insulina, incluida TRESIBA®, han ocurrido alergias graves, potencialmente mortales y generalizadas; entre ellas, anafilaxia, reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock. Se informó hipersensibilidad (manifestada con hinchazón de la lengua y los labios, diarrea, náuseas, cansancio y picazón) y urticaria en el 0.9 % de los pacientes tratados con TRESIBA®.

Lipodistrofia

El uso a largo plazo de insulina, incluida TRESIBA®, puede causar lipodistrofia en el lugar donde se aplican inyecciones de insulina repetidamente. La lipodistrofia incluye lipohipertrofia (engrosamiento del tejido adiposo) y lipatrofia (adelgazamiento del tejido adiposo) y puede afectar la absorción de la insulina [consulte Posología y administración (2.1)]. En el programa clínico, se informó lipodistrofia, lipohipertrofia o lipatrofia en el 0.3 % de los pacientes tratados con TRESIBA®.

Reacciones en el lugar de inyección

Los pacientes que usan TRESIBA® pueden experimentar reacciones en el lugar de inyección, como hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, hinchazón, alteración del color, prurito, calor y masa en el lugar de la inyección.

En el programa clínico, se produjeron reacciones en el lugar de inyección en el 3.8 % de los pacientes tratados con TRESIBA®.

Aumento de peso

Puede ocurrir aumento de peso con la terapia con insulina, incluida TRESIBA®, y este se ha atribuido a los efectos anabólicos de la insulina. En el programa clínico después de 52 semanas de tratamiento, los pacientes con diabetes tipo 1 tratados con TRESIBA® aumentaron un promedio de 1.8 kg y los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con TRESIBA® aumentaron un promedio de 3.0 kg.

Edema periférico

TRESIBA® puede causar retención de sodio y edema. En el programa clínico, se produjo edema periférico en el 0.9 % de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y en el 3.0 % de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con TRESIBA®.

6.2 Inmunogenia

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, la administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos antiinsulina. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del análisis, y puede verse influenciada por varios factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra TRESIBA® con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede ser engañosa.

En un ensayo de 52 semanas en pacientes adultos con diabetes tipo 1 que habían recibido tratamiento previo con insulina, el 68.9 % de los pacientes que recibieron TRESIBA® obtuvieron resultados positivos al inicio para anticuerpos antiinsulina degludec y el 12.3 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos antiinsulina degludec al menos una vez durante el ensayo. En un ensayo de 52 semanas en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 que habían recibido tratamiento previo con insulina, el 84.1 % de los pacientes que recibieron TRESIBA® obtuvieron resultados positivos al inicio para anticuerpos antiinsulina degludec y el 5.8 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos antiinsulina degludec al menos una vez durante el ensayo. En un ensayo de 52 semanas en pacientes adultos con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo con insulina, el 1.7 % de los pacientes que recibieron TRESIBA® obtuvieron resultados positivos al inicio para anticuerpos antiinsulina degludec y el 6.2 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos antiinsulina degludec al menos una vez durante el ensayo. En estos ensayos, entre el 96.7 % y el 99.7 % de los pacientes con resultado positivo para anticuerpos antiinsulina degludec también tuvieron resultado positivo para anticuerpos antiinsulina humana.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso de TRESIBA® posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Ha ocurrido amiloidosis cutánea localizada en el lugar de inyección. Se ha informado hiperglucemia con inyecciones repetidas de insulina en zonas de amiloidosis cutánea localizada; se ha informado hipoglucemia con un cambio repentino a un lugar de inyección no afectado.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La Tabla 5 incluye interacciones clínicamente significativas entre otros fármacos y TRESIBA®.

Tabla 5: Interacciones clínicamente significativas entre otros fármacos y TRESIBA®

Fármacos que pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia	
Fármacos:	Antidiabéticos, inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, disipiramida, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la monoaminoxidasa, pentoxifilina, pramlintida, salicilatos, análogos de la somatostatina (p. ej., octreotida) y antibióticos sulfonamídicos, agonistas del receptor del GLP-1, inhibidores de la DPP-4, inhibidores del SGLT-2.
Intervención:	Es posible que sea necesario reducir la dosis y aumentar la frecuencia del monitoreo de la glucosa cuando se administra TRESIBA® junto con estos fármacos.
Fármacos que pueden disminuir el efecto hipoglucemiante de TRESIBA®	
Fármacos:	Antipsicóticos atípicos (p. ej., olanzapina y clozapina), corticoesteroides, danazol, diuréticos, estrógenos, glucagón, isoniazida, niacina, anticonceptivos orales, fenotiazinas, progestágenos (p. ej., en anticonceptivos orales), inhibidores de la proteasa, somatropina, agentes simpaticomiméticos (p. ej., albuterol, epinefrina, terbutalina) y hormonas tiroideas.
Intervención:	Es posible que sea necesario incrementar la dosis y aumentar la frecuencia del monitoreo de la glucosa cuando se administra TRESIBA® junto con estos fármacos.
Fármacos que pueden aumentar o disminuir el efecto hipoglucemiante de TRESIBA®	
Fármacos:	Alcohol, betabloqueantes, clonidina y sales de litio. La pentamidina puede causar hipoglucemia, que a veces puede ser seguida de hiperglucemia.
Intervención:	Es posible que sea necesario ajustar la dosis y aumentar la frecuencia del monitoreo de la glucosa cuando se administra TRESIBA® junto con estos fármacos.
Fármacos que pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia	
Fármacos:	Betabloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina
Intervención:	Puede ser necesario aumentar la frecuencia del monitoreo de la glucosa cuando se administra TRESIBA® junto con estos fármacos.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles de un ensayo no publicado y la bibliografía publicada con el uso de TRESIBA® durante el embarazo no han identificado un riesgo asociado con el fármaco de malformaciones congénitas importantes, aborto espontáneo u otros resultados adversos maternos o fetales. En un ensayo clínico aleatorizado, abierto, de grupos paralelos y controlado con tratamiento activo que incluyó a 91 mujeres embarazadas con diabetes tipo 1

a las que se les administró TRESIBA® una vez al día e insulina aspart, desde la semana de gestación 8 a la 13 o antes de la concepción, no se observó evidencia clara de riesgo materno o fetal asociado con el uso de TRESIBA® (consulte Datos). Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la diabetes mal controlada en el embarazo (consulte Consideraciones clínicas).

Se expuso a ratas y conejas a la insulina degludec en estudios de reproducción animal durante la organogénesis. Se observaron pérdidas previas y posteriores a la implantación y anomalías viscerales/esqueléticas en ratas con dosis 5 veces (ratas) y 10 veces (conejas) la exposición humana con una dosis de 0.75 U/kg/día. Estos efectos fueron similares a los observados en ratas a las que se administró insulina humana (NPH) (consulte Datos).

En la población general de EE. UU., el riesgo general estimado de malformaciones congénitas importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente. El riesgo general estimado de defectos congénitos importantes es del 6 % al 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con un valor periconcepcional de HbA_{1c} > 7 y se ha informado que es de hasta el 20 % al 25 % en mujeres con un valor periconcepcional de HbA_{1c} >10. Se desconoce el riesgo general estimado de aborto espontáneo para las poblaciones indicadas.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

La hipoglucemia y la hiperglucemia ocurren con mayor frecuencia durante el embarazo en pacientes con diabetes pregestacional. La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno de cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro y complicaciones del parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de anomalías congénitas graves, mortinatos y morbilidad relacionada con la macrosomía.

Datos

Datos en humanos

En un ensayo clínico abierto, 185 mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 recibieron tratamiento con TRESIBA® (una vez al día) o insulina detemir (una o dos veces al día); ambos grupos recibieron insulina aspart de 2 a 4 veces al día con las comidas. No hubo diferencias significativas asociadas con el fármaco en los desenlaces de los embarazos ni en la salud del feto y el recién nacido entre los dos grupos. En este estudio, la proporción de participantes con hipoglucemia grave e hipoglucemia fue similar entre los dos grupos de tratamiento; para las definiciones de hipoglucemia grave e hipoglucemia [consulte Reacciones adversas (6.1)]. El control deficiente de la glucosa durante el embarazo en ambos grupos y el tamaño pequeño de la muestra fueron limitaciones del estudio.

En alrededor de dos tercios de los bebés se detectó insulina degludec en la sangre del cordón umbilical a niveles por encima del nivel inferior de cuantificación del análisis.

Datos en animales

Se investigó el uso de insulina degludec en estudios que abarcaron la fertilidad, el desarrollo embriofetal y el desarrollo pre- y posnatal en ratas, y durante el período de desarrollo embriofetal en conejas. La insulina humana (insulina NPH) se incluyó como comparador. En estos estudios, la insulina degludec causó pérdidas previas y posteriores a la implantación y anomalías viscerales/esqueléticas cuando se administró por vía subcutánea hasta 21 U/kg/día en ratas y 3.3 U/kg/día en conejas, lo que dio como resultado 5 veces (ratas) y 10 veces (conejas) la exposición humana (ABC) a una dosis subcutánea humana de 0.75 U/kg/día. En general, los efectos de la insulina degludec fueron similares a los observados con la insulina humana, que probablemente fueron secundarios a la hipoglucemia materna.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de insulina degludec en la leche humana, los efectos en el lactante ni los efectos en la producción de leche. Se halló insulina degludec en la leche de las ratas (consulte Datos). Deben considerarse los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de TRESIBA® por parte de la madre y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante como consecuencia de la administración de TRESIBA® o de la afección materna subyacente.

Datos

En ratas lactantes, se halló insulina degludec en la leche en una concentración inferior a la del plasma.

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de TRESIBA® para mejorar el control glucémico en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con diabetes mellitus. El uso de TRESIBA® para esta indicación está respaldado por la evidencia obtenida de un ensayo adecuado y bien controlado y de un estudio de farmacocinética (los ensayos incluyeron a pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con diabetes mellitus tipo 1) [consulte Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.2)]. El uso de TRESIBA® en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con diabetes mellitus tipo 2 también está respaldado por la evidencia de ensayos adecuados y bien controlados en adultos con diabetes mellitus tipo 2 [consulte Estudios clínicos (14.3)].

En pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad que ya están recibiendo terapia con insulina, inicie TRESIBA® a una dosis reducida para minimizar el riesgo de hipoglucemia [consulte Posología y administración (2.4)].

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de TRESIBA® en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad.

8.5 Uso geriátrico

En ensayos clínicos controlados [consulte Estudios clínicos (14)], un total de 77 (7 %) de los 1,102 pacientes tratados con TRESIBA® con diabetes tipo 1 tenían 65 años o más y el 9 (1 %) tenían 75 años o más. Un total de 670 (25 %) de los 2,713 pacientes tratados con TRESIBA® con diabetes tipo 2 tenían 65 años o más y el 80 (3 %) tenían 75 años o más. No se sugirió que existieran diferencias en cuanto a la seguridad o la eficacia en los análisis de subgrupos que compararon a sujetos mayores de 65 años con sujetos más jóvenes.

En el ensayo de resultados sobre seguridad (DEVOTE), un total de 1,983 (52 %) de los 3,818 pacientes tratados con TRESIBA® con diabetes tipo 2 tenían 65 años o más y 381 (10 %) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias en cuanto a seguridad o eficacia en los análisis de estos subgrupos.

Sin embargo, se debe tener mayor precaución cuando se administra TRESIBA® a pacientes geriátricos, ya que no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores a los efectos de TRESIBA®. La dosis inicial, los incrementos de dosis y la dosis de mantenimiento deben ser conservadoras para evitar la hipoglucemia. La hipoglucemia puede ser más difícil de reconocer en los pacientes geriátricos.

8.6 Insuficiencia renal

En ensayos clínicos [consulte Estudios clínicos (14)], un total de 75 (7 %) de los 1,102 pacientes tratados con TRESIBA® con diabetes tipo 1 tuvieron una TFGe inferior a 60 ml/min/1.73 m² y 1 (0.1 %) tuvo una TFGe inferior a 30 ml/min/1.73 m². Un total de 250 (9 %) de los 2,713 pacientes tratados con TRESIBA® con diabetes tipo 2 tuvieron una TFGe inferior a 60 ml/min/1.73 m² y ningún sujeto tuvo una TFGe inferior a 30 ml/min/1.73 m².

En el ensayo de resultados sobre seguridad (DEVOTE), un total de 1,429 (37.4 %) de los 3,818 pacientes tratados con TRESIBA® con diabetes tipo 2 tuvieron una TFGe inferior a 60 ml/min/1.73 m² y 108 (2.8 %) sujetos tuvieron

una TFGe inferior a 30 ml/min/1.73 m². No se observaron diferencias en cuanto a seguridad o eficacia en los análisis de los subgrupos.

No se identificó ninguna diferencia clínicamente relevante en la farmacocinética de TRESIBA® en un estudio en el que se comparó a sujetos sanos y sujetos con insuficiencia renal, incluidos sujetos con enfermedad renal terminal [consulte Farmacología clínica (12.3)]. Sin embargo, como sucede con todos los productos con insulina, en pacientes con insuficiencia renal, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y la posología de TRESIBA® debe ajustarse de forma individual.

8.7 Insuficiencia hepática

No se identificó ninguna diferencia en la farmacocinética de TRESIBA® en un estudio en el que se comparó a sujetos sanos y sujetos con insuficiencia hepática (insuficiencia hepática leve, moderada y grave) [consulte Farmacología clínica (12.3)]. Sin embargo, como sucede con todos los productos con insulina, en pacientes con insuficiencia hepática, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y la posología de TRESIBA® debe ajustarse de forma individual.

10 SOBREDOSIS

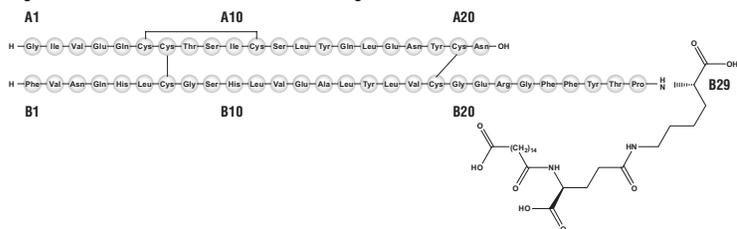
Un exceso de insulina en relación con la ingesta de alimentos, el gasto de energía o ambos puede provocar hipoglucemia e hipopotasemia graves, a veces prolongadas y potencialmente mortales [consulte Advertencias y precauciones (5.3, 5.6)]. Los episodios leves de hipoglucemia, por lo general, pueden tratarse con glucosa oral. Puede ser necesario reducir la dosis de insulina y ajustar los patrones de alimentación o ejercicio. Los episodios más graves de hipoglucemia con coma, convulsiones o deterioro neurológico pueden tratarse con glucagón para uso en emergencias o glucosa intravenosa concentrada. Tras la recuperación clínica aparente de la hipoglucemia, puede ser necesario continuar con la observación y la ingesta adicional de carbohidratos para evitar la recurrencia de hipoglucemia. La hipopotasemia debe corregirse adecuadamente.

11 DESCRIPCIÓN

La insulina degludec es un análogo de la insulina humana basal de acción prolongada para inyección subcutánea que se produce mediante un proceso que incluye la expresión de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*, seguido de una modificación química.

La insulina degludec se diferencia de la insulina humana en que el aminoácido treonina en la posición B30 se ha omitido y se ha unido una cadena lateral que consiste en ácido glutámico y un ácido graso C16 (nombre químico: insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30)). La insulina degludec tiene una fórmula molecular de C₂₇₄H₄₁₁N₆₅O₈₁S₆ y un peso molecular de 6.104 kDa. Tiene la siguiente estructura:

Figura 1: Fórmula estructural de la insulina degludec



TRESIBA® (insulina degludec) inyección es una solución estéril, acuosa, transparente e incolora que se presenta como 100 unidades/ml (U-100) o 200 unidades/ml (U-200) para uso subcutáneo.

En el caso de la solución de 100 unidades/ml, cada mililitro contiene 100 unidades de insulina degludec y glicerina (19.6 mg), metacresol (1.72 mg), fenol (1.5 mg), zinc (32.7 µg) y agua para preparaciones inyectables, USP.

En el caso de la solución de 200 unidades/ml, cada mililitro contiene 200 unidades de insulina degludec y glicerina (19.6 mg), metacresol (1.72 mg), fenol (1.5 mg), zinc (71.9 µg) y agua para preparaciones inyectables, USP.

TRESIBA® tiene un pH de aproximadamente 7.6. Puede añadirse ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para ajustar el pH.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

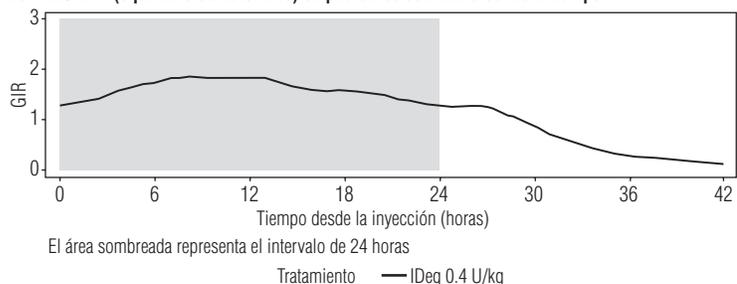
12.1 Mecanismo de acción

La actividad primaria de la insulina, incluida TRESIBA®, es la regulación del metabolismo de la glucosa. La insulina y sus análogos disminuyen la glucosa en sangre al estimular la captación de glucosa periférica, especialmente por el músculo esquelético y la grasa, y al inhibir la producción de glucosa en el hígado. La insulina también inhibe la lipólisis y la proteólisis, y mejora la síntesis de proteínas. TRESIBA® forma multihéxámeros cuando se inyecta en el tejido subcutáneo, lo que da como resultado una acumulación subcutánea de insulina degludec. El perfil de tiempo de acción prolongado de TRESIBA® se debe principalmente a la absorción demorada de la insulina degludec desde el tejido subcutáneo hacia la circulación sistémica y, en menor medida, a la unión de la insulina degludec a la albúmina circulante.

12.2 Farmacodinámica

El efecto hipoglucemiante de TRESIBA® después de 8 días de dosificación una vez al día se midió en un estudio de clamp hiperinsulinémico-euglucémico en el que se inscribieron 21 pacientes con diabetes tipo 1. La Figura 2 muestra el efecto farmacodinámico de TRESIBA® con el paso del tiempo después de 8 inyecciones de administración subcutánea una vez al día de 0.4 U/kg de TRESIBA® en pacientes con diabetes tipo 1.

Figura 2: Perfil medio de la tasa de infusión de glucosa (GIR) para la dosis de 0.4 unidades/kg de TRESIBA® (equilibrio estacionario) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1



La media de efecto hipoglucemiante máximo (GIR_{máx}) de una dosis de 0.4 unidades/kg de TRESIBA® fue de 2.0 mg/kg/min, que se observó en una mediana de 12 horas después de la dosis. El efecto hipoglucemiante de TRESIBA® duró al menos 42 horas después de la última de 8 inyecciones administradas una vez al día.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, la variabilidad del equilibrio estacionario, dentro de los sujetos, día a día, del efecto hipoglucemiante total fue del 20 % con TRESIBA® (coeficiente de variación intrasujeto para el ABC_{GIR, r, ss}).

El efecto hipoglucemiante total de TRESIBA® en el transcurso de 24 horas, medido en un estudio de clamp hiperinsulinémico-euglucémico después de 8 días de administración una vez al día en pacientes con diabetes tipo 1, aumenta aproximadamente en proporción a la dosis para dosis de entre 0.4 unidades/kg y 0.8 unidades/kg.

El efecto hipoglucemiante total de 0.4 unidades/kg de TRESIBA® U-100 y 0.4 unidades/kg de TRESIBA® U-200, administradas a la misma dosis y evaluadas durante 24 horas en un estudio de pinzamiento euglucémico después de 8 días de inyección una vez al día, fue similar.

12.3 Farmacocinética

Absorción

En pacientes con diabetes tipo 1, después de 8 días de administración subcutánea una vez al día de 0.4 unidades/kg de TRESIBA®, se alcanzaron concentraciones máximas de 4,472 pmol/l de insulina degludec en una mediana de 9 horas (t_{máx}). Después de la primera dosis de TRESIBA®, la mediana del inicio de aparición fue de alrededor de una hora.

La concentración total de insulina degludec (es decir, la exposición) aumentó de manera proporcional a la dosis después de la administración subcutánea de 0.4 unidades/kg a 0.8 unidades/kg de TRESIBA®. La exposición total y máxima a la insulina degludec en equilibrio estacionario es similar entre TRESIBA® U-100 y TRESIBA® U-200 cuando cada una se administra a la misma dosis de cantidad de unidades por kilogramo.

La concentración de insulina degludec alcanzó los niveles de equilibrio estacionario después de 3 a 4 días de administración de TRESIBA® [consulte Posología y administración (2.2)].

Distribución

La afinidad de la insulina degludec a la albúmina sérica se corresponde con la unión a proteínas plasmáticas de >99 % en el plasma humano. Los resultados de los estudios de unión a proteínas *in vitro* demuestran que no existe ninguna interacción de relevancia clínica entre la insulina degludec y otros fármacos unidos a proteínas.

Eliminación

La semivida terminal después de la administración subcutánea es determinada principalmente por la velocidad de absorción del tejido subcutáneo. En promedio, la semivida en equilibrio estacionario es de aproximadamente 25 horas independientemente de la dosis. La degradación de TRESIBA® es similar a la de la insulina humana; todos los metabolitos formados son inactivos. La depuración media aparente de la insulina degludec es de 0.03 l/kg (2.1 l/h en pacientes de 70 kg) después de una dosis subcutánea única de 0.4 unidades/kg.

Poblaciones específicas

Población pediátrica:

Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional para TRESIBA® utilizando datos de 199 sujetos pediátricos (de 1 a <18 años de edad) con diabetes tipo 1. El peso corporal fue una covariable significativa que afectó la depuración de TRESIBA®. Después del ajuste por peso corporal, la exposición total a TRESIBA® en equilibrio estacionario fue independiente de la edad.

Población geriátrica:

Se comparó la respuesta farmacocinética y farmacodinámica de TRESIBA® en 13 adultos jóvenes (de 18 a 35 años) y 14 sujetos geriátricos (≥65 años) con diabetes tipo 1 después de dos periodos de 6 días de administración de dosis subcutáneas una vez al día con de 0.4 unidades/kg de TRESIBA® o insulina glargina. En promedio, las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de TRESIBA® en equilibrio estacionario fueron similares en los sujetos adultos jóvenes y en los geriátricos, aunque con una mayor variabilidad entre los sujetos geriátricos.

Sexo:

Se examinó el efecto del sexo en la farmacocinética de TRESIBA® en un análisis combinado de los estudios de farmacocinética y farmacodinámica realizados con dosis de TRESIBA® de unidades por kilogramo. En general, no hubo diferencias clínicamente relevantes en las propiedades farmacocinéticas de la insulina degludec entre los sujetos de sexo femenino y masculino.

Obesidad:

Se exploró el efecto del IMC en la farmacocinética de TRESIBA® en un análisis combinado de los estudios de farmacocinética y farmacodinámica realizados con dosis de TRESIBA® de unidades por kilogramo. En el caso de los sujetos con diabetes tipo 1, no se observó ninguna relación entre la exposición a TRESIBA® y el IMC. Para los sujetos con diabetes tipo 1 y tipo 2, se observó una tendencia a la disminución del efecto hipoglucemiante de TRESIBA® a mayor IMC.

Raza y origen étnico:

TRESIBA® se ha estudiado en un estudio de farmacocinética y farmacodinámica en sujetos negros o afroamericanos que no eran de origen hispanico o latino (N = 18), en sujetos blancos de origen hispanico o latino (N = 22) y en sujetos blancos que no eran de origen hispanico o latino (N = 23) con diabetes mellitus tipo 2 con dosis de TRESIBA® de unidades por kilogramo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de TRESIBA® entre los grupos raciales y étnicos investigados.

Embarazo:

No se ha estudiado el efecto del embarazo en la farmacocinética y la farmacodinámica de TRESIBA® [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)].

Insuficiencia renal:

Se estudió la farmacocinética de TRESIBA® en 32 sujetos (N = 4-8/grupo) con función renal normal o insuficiencia renal/enfermedad renal terminal después de la administración de una dosis subcutánea única (0.4 unidades/kg) de TRESIBA®. La función renal se definió usando la depuración de creatinina (Cl_r) de la siguiente manera: ≥90 ml/min (normal), 60-89 ml/min (leve), 30-59 ml/min (moderada) y <30 ml/min (grave). Los sujetos que requirieron diálisis se clasificaron como sujetos con enfermedad renal terminal (ERT). La exposición total (ABC_{Cl_r, 0-120h, SD}) y máxima de TRESIBA® fueron, en promedio, alrededor de un 10-25 % y 13-27 % más altas, respectivamente, en sujetos con insuficiencia renal de leve a grave, excepto en sujetos con ERT en los que se observó una exposición similar en comparación con los sujetos con función renal normal. No se observó una tendencia sistemática para este aumento en la exposición en los diferentes subgrupos de deficiencia renal. La hemodiálisis no afectó la depuración de TRESIBA® (Cl_r/F_{deg, sd}) en sujetos con ERT [consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)].

Insuficiencia hepática:

TRESIBA® se ha estudiado en un estudio de farmacocinética en 24 sujetos (N = 6/grupo) con función hepática normal o insuficiencia hepática (insuficiencia hepática leve, moderada y grave) después de la administración de una dosis subcutánea única (0.4 unidades/kg) de TRESIBA®. La función hepática se definió mediante la puntuación de Child-Pugh entre 5 (insuficiencia hepática leve) y 15 (insuficiencia hepática grave). No se identificaron diferencias en la farmacocinética de TRESIBA® entre los sujetos sanos y los sujetos con insuficiencia hepática [consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)].

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios estándares de carcinogenicidad a 2 años en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la insulina degludec. En un estudio de 52 semanas que incluyó insulina humana (insulina NPH) como comparador (6.7 unidades/kg/día), ratas Sprague-Dawley recibieron dosis subcutáneas de insulina degludec a 3.3, 6.7 y 10 unidades/kg/día, lo que produjo 5 veces la exposición humana (ABC) en comparación con una dosis subcutánea humana de 0.75 unidades/kg/día. La insulina humana se administró a 6.7 unidades/kg/día. No se registraron aumentos relacionados con el tratamiento en las incidencias de hiperplasia, tumores benignos o malignos en las glándulas mamarias de las ratas hembras tratadas con insulina degludec, y no se hallaron cambios relacionados con el tratamiento en la proliferación de células de las glándulas mamarias de las hembras mediante la incorporación de BrdU. Además, no se observaron cambios relacionados con el tratamiento en la aparición de lesiones hiperplásicas o neoplásicas en otros tejidos en animales a los que se les administró insulina degludec en comparación con el vehículo o la insulina humana.

No se realizaron pruebas de genotoxicidad de la insulina degludec.

En un estudio combinado de fertilidad y salud embrionaria en ratas macho y hembra, el tratamiento con insulina degludec de hasta 21 unidades/kg/día (aproximadamente 5 veces la dosis subcutánea humana de 0.75 unidades/kg/día, en función de las unidades/área de superficie corporal) antes del apareamiento y en ratas hembra durante la gestación no tuvo efecto alguno en el desempeño del apareamiento ni en la fertilidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de TRESIBA® administrada una vez al día, ya sea a la misma hora todos los días o a cualquier hora todos los días en pacientes con diabetes tipo 1 y usada en combinación con una insulina con las comidas, se evaluó en tres ensayos aleatorizados, abiertos, treat-to-target, controlados con tratamiento activo en adultos y en un ensayo aleatorizado, abierto, treat-to-target, controlado con tratamiento activo en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad. La eficacia de TRESIBA® administrada una vez al día, ya sea a la misma hora todos los días o a cualquier hora todos los días, en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y usada en combinación con una insulina con las comidas o en combinación con antihiperbólicos orales comunes, se evaluó en seis ensayos aleatorizados, abiertos, treat-to-target, controlados con tratamiento activo.

Los pacientes adultos tratados con TRESIBA® alcanzaron niveles de control glucémico similares a los alcanzados con LANTUS® (insulina glargina 100 unidades/ml) y LEVEMIR® (insulina detemir) y lograron mejoras estadísticamente significativas en comparación con sitagliptina.

14.1 Diabetes tipo 1 en adultos

TRESIBA® administrada a la misma hora todos los días en combinación con un análogo de insulina de acción rápida con las comidas en pacientes adultos

Estudio A

La eficacia de TRESIBA® se evaluó en un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, de 52 semanas de duración en 629 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (Estudio A). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir TRESIBA® una vez al día con la comida de la noche o insulina glargina U-100 una vez al día de acuerdo con el prospecto aprobado. Se administró insulina aspart antes de cada comida en ambos grupos de tratamiento.

La media de edad de la población del ensayo era de 43 años y la media de la duración de la diabetes era de 19 años. El 59 % eran hombres. El 93 % eran blancos, el 2 % negros o afroamericanos. El 5 % eran hispanos. El 9 % de los pacientes tenían una TFGe <60 ml/min/1.73 m². La media de IMC era de aproximadamente 26.3 kg/m².

En la semana 52, la diferencia en la reducción de la HbA_{1c} con respecto al inicio entre TRESIBA® y la insulina glargina U-100 fue -0.01 % con un intervalo de confianza del 95 % de [-0.14 %; 0.11 %] y cumplió con el margen de no inferioridad preespecificado (0.4 %). Consulte la Tabla 6, Estudio A.

Estudio B

La eficacia de TRESIBA® se evaluó en un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, de 26 semanas, en 455 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (Estudio B). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir TRESIBA® o insulina detemir una vez al día por la noche. Después de 8 semanas, la insulina detemir podía administrarse dos veces al día al final del ensayo. Se administró insulina aspart antes de cada comida en ambos grupos de tratamiento.

La media de edad de la población del ensayo era de 41 años y la media de la duración de la diabetes era de 14 años. El 52 % eran hombres. El 45 % eran blancos, el 0.4 % negros o afroamericanos. El 4 % eran hispanos. El 4 % de los pacientes tenían una TFGe <60 ml/min/1.73 m². La media de IMC era de aproximadamente 23.9 kg/m².

En la semana 26, la diferencia en la reducción de la HbA_{1c} con respecto al inicio entre TRESIBA® y la insulina detemir fue -0.09 % con un intervalo de confianza del 95 % de [-0.23 %; 0.05 %] y cumplió con el margen de no inferioridad preespecificado (0.4 %). Consulte la Tabla 6, Estudio B.

Tabla 6: Resultados en la semana 52 en un ensayo que comparó TRESIBA® con insulina glargina U-100 (Estudio A) y en la semana 26 en un ensayo que comparó TRESIBA® con insulina detemir (Estudio B) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 que recibían insulina aspart con las comidas

	Estudio A		Estudio B	
	TRESIBA® + insulina aspart	Insulina glargina U-100 + insulina aspart	TRESIBA® + insulina aspart	Insulina detemir + Insulina aspart
N	472	157	302	153
HbA_{1c} (%)				
Inicio	7.7	7.7	8.0	8.0
Fin del ensayo	7.3	7.3	7.3	7.3
Cambio medio ajustado con respecto al inicio*	-0.36	-0.34	-0.71	-0.61
Diferencia de tratamiento estimada [CI del 95 %] TRESIBA® - insulina U-100 basal	-0.01 [-0.14; 0.11]		-0.09 [-0.23; 0.05]	
Proporción que alcanzó HbA_{1c} <7 % al final del ensayo	39.8 %	42.7 %	41.1 %	37.3 %
GPA (mg/dl)				
Inicio	165	174	178	171
Fin del ensayo	141	149	131	161
Cambio medio ajustado con respecto al inicio	-27.6	-21.6	-43.3	-13.5

Dosis diaria de insulina basal				
Media al inicio	28 U	26 U	22 U	22 U
Dosis media al final del estudio	29 U ¹	31 U ¹	25 U ²	29 U ²
Dosis diaria de insulina en bolo				
Media al inicio	29 U	29 U	28 U	31 U
Dosis media al final del estudio	32 U ¹	35 U ¹	36 U ²	41 U ²

¹En la Semana 52

²En la Semana 26

*El cambio desde el inicio hasta la visita de fin del tratamiento en la HbA_{1c} se analizó utilizando ANOVA con el tratamiento, la región, el sexo y el tratamiento antihiperbólico en la selección como efectos fijos, y la edad y la HbA_{1c} inicial como covariables. En el Estudio A, faltaban los datos del 14.8 % de los sujetos del grupo de TRESIBA® y el 11.5 % del grupo de insulina glargina al momento de la medición de la HbA_{1c}. En el Estudio B, faltaban los datos del 6.3 % de los sujetos del grupo de TRESIBA® y el 9.8 % del grupo de insulina detemir al momento de la medición de la HbA_{1c}.

Estudio C: TRESIBA® administrada a la misma hora todos los días o a cualquier hora todos los días en combinación con un análogo de insulina de acción rápida con las comidas en pacientes adultos

La eficacia de TRESIBA® se evaluó en un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, de 26 semanas, en 493 pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir TRESIBA® inyectada una vez al día a la misma hora todos los días (con la comida principal de la noche), a recibir TRESIBA® inyectada una vez al día a cualquier hora todos los días o a recibir insulina glargina U-100 inyectada una vez al día de acuerdo con el prospecto aprobado. El grupo de TRESIBA® administrada a cualquier hora todos los días fue diseñado para simular un cronograma de inyección para el peor de los casos, alternando intervalos cortos y largos de administración una vez al día (es decir, intervalos alternos de 8 a 40 horas entre las dosis). En este grupo, TRESIBA® se administró por la mañana los lunes, miércoles y viernes, y por la noche los martes, jueves, sábados y domingos. Se administró insulina aspart antes de cada comida en todos los grupos de tratamiento.

La media de edad de la población del ensayo era de 43.7 años y la media de la duración de la diabetes era de 19 años. El 58 % eran hombres. El 98 % eran blancos, el 2 % negros o afroamericanos. El 3 % eran hispanos. El 7 % de los pacientes tenían una TFGe <60 ml/min/1.73 m². La media de IMC era de aproximadamente 26.7 kg/m².

En la semana 26, la diferencia en la reducción de la HbA_{1c} con respecto al inicio entre TRESIBA® administrada en momentos alternos y la insulina glargina U-100 fue 0.17 % con un intervalo de confianza del 95 % de [0.04 %; 0.30 %] y cumplió con el margen de no inferioridad preespecificado (0.4 %). Consulte la Tabla 7.

Tabla 7: Resultados en la semana 26 en un ensayo en el que se comparó TRESIBA® administrado una vez al día a la misma hora y en momentos alternos cada día con insulina glargina U-100 en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 que recibían insulina aspart con las comidas

	TRESIBA® a la misma hora todos los días + insulina aspart	TRESIBA® en momentos alternos + insulina aspart	Insulina glargina U-100 + insulina aspart
N	165	164	164
HbA_{1c} (%)			
Inicio	7.7	7.7	7.7
Fin del ensayo	7.3	7.3	7.1
Cambio medio ajustado con respecto al inicio*	-0.41	-0.40	-0.57
Diferencia de tratamiento estimada [CI del 95 %] TRESIBA® en momentos alternos - insulina glargina U-100	0.17 [0.04; 0.30]		
Proporción que alcanzó HbA_{1c} <7 % al final del ensayo	37.0 %	37.2 %	40.9 %
GPA (mg/dl)			
Inicio	179	173	175
Fin del ensayo	133	149	151
Cambio medio ajustado con respecto al inicio	-41.8	-24.7	-23.9
Dosis diaria de insulina basal			
Media al inicio	28 U	29 U	29 U
Dosis media al final del estudio	32 U	36 U	35 U
Dosis diaria de insulina en bolo			
Media al inicio	29 U	33 U	32 U
Dosis media al final del estudio	27 U	30 U	35 U

*El cambio desde el inicio hasta la visita de fin del tratamiento en la HbA_{1c} se analizó utilizando ANOVA con el tratamiento, la región, el sexo y el tratamiento antihiperbólico en la selección como efectos fijos, y la edad y la HbA_{1c} inicial como covariables. En el Estudio C, faltaban los datos del 15.8 % y el 15.9 % de los sujetos del grupo de TRESIBA® (administración a la misma hora y en momentos alternos, respectivamente) y el 7.9 % del grupo de insulina glargina al momento de la medición de la HbA_{1c}.

14.2 Diabetes tipo 1 en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad

Estudio J: TRESIBA® administrada a la misma hora todos los días en combinación con un análogo de insulina de acción rápida con las comidas en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad

La eficacia de TRESIBA® se evaluó en un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, de 26 semanas, en 350 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (Estudio J). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir TRESIBA® una vez al día o insulina detemir una o dos veces al día. Los sujetos que estaban en el régimen de insulina detemir dos veces al día recibían la dosis en el desayuno y por la noche, ya sea con la comida principal o a la hora de acostarse. Se administró insulina aspart antes de cada comida principal en ambos grupos de tratamiento. Al final del ensayo, el 36 % usaba insulina detemir una vez al día y el 64 % usaba insulina detemir dos veces al día.

La media de edad de la población del ensayo era de 10 años; el 24 % tenía de 1 a 5 años, el 39 % tenía de 6 a 11 años y el 36 % tenía de 12 a 17 años. La media duración de la diabetes era de 4 años. El 55 % eran varones. El 75 % eran blancos, el 3 % eran negros o afroamericanos. El 3 % eran hispanos. La media de puntuación Z del peso corporal fue 0.31.

En la semana 26, la diferencia en la reducción de la HbA_{1c} con respecto al inicio entre TRESIBA® y la insulina detemir fue 0.15 % con un intervalo de confianza del 95 % de [-0.03 %; 0.33 %] y cumplió con el margen de no inferioridad preespecificado (0.4 %). Consulte la Tabla 8.

Tabla 8: Resultados en la semana 26 en un ensayo que comparó TRESIBA® con insulina detemir en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con diabetes mellitus tipo 1 que recibían insulina aspart con las comidas

	TRESIBA® + insulina aspart	Insulina detemir + Insulina aspart
N	174	176
HbA_{1c} (%)		
Inicio	8.2	8.0
Fin de las 26 semanas	8.0	7.7
Cambio medio ajustado con respecto al inicio después de 26 semanas*	-0.19	-0.34
Diferencia de tratamiento estimada [CI del 95 %] TRESIBA® frente a insulina detemir	0.15 [-0.03; 0.33]	
GPA (mg/dl)		
Inicio	162	151
Fin de las 26 semanas	150	160
Cambio medio ajustado con respecto al inicio después de 26 semanas	52.0	59.6
Dosis diaria de insulina basal		
Media al inicio	15 U (0.37 U/kg)	16 U (0.41 U/kg)
Dosis media después de 26 semanas	16 U (0.37 U/kg)	22 U (0.51 U/kg)
Dosis diaria de insulina en bolo		
Media al inicio	20 U (0.50 U/kg)	20 U (0.52 U/kg)
Dosis media después de 26 semanas	23 U (0.56 U/kg)	22 U (0.57 U/kg)

*El cambio desde el inicio hasta la visita de fin del tratamiento en la HbA_{1c} se analizó utilizando ANOVA, y los datos faltantes se atribuyeron mediante imputación múltiple arrastrando el valor inicial y agregando la varianza residual, con el tratamiento, la región, el sexo y el grupo etario como factores fijos, y la HbA_{1c} del inicio como covariable. En el Estudio J, faltaban los datos del 2.9 % de los sujetos del grupo de TRESIBA® y el 6.3 % del grupo de insulina detemir al momento de la medición de la HbA_{1c} a las 26 semanas.

14.3 Diabetes tipo 2 en adultos

Estudio D: TRESIBA® administrada a la misma hora todos los días como adyuvante de metformina con o sin un inhibidor de la DPP-4 en pacientes adultos sin tratamiento previo con insulina

La eficacia de TRESIBA® se evaluó en un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, de 52 semanas de duración en el que se inscribieron 1,030 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento previo con insulina controlados inadecuadamente con uno o más antidiabéticos orales (ADO). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir TRESIBA® una vez al día con la comida de la noche o insulina glargina U-100 una vez al día de acuerdo con el prospecto aprobado. Se utilizó metformina sola (83 %) o en combinación con un inhibidor de la DPP-4 (18 %) como terapia de base en ambos grupos de tratamiento.

La media de edad de la población del ensayo era de 59 años y la media de la duración de la diabetes era de 9 años. El 62 % eran hombres. El 88 % eran blancos, el 7 % negros o afroamericanos. El 17 % eran hispanos. El 10 % de los pacientes tenían una TFGe <60 ml/min/1.73 m². La media de IMC era de aproximadamente 31.1 kg/m².

En la semana 52, la diferencia en la reducción de la HbA_{1c} con respecto al inicio entre TRESIBA® y la insulina glargina U-100 fue 0.09 % con un intervalo de confianza del 95 % de [-0.04 %; 0.22 %] y cumplió con el margen de no inferioridad preespecificado (0.4 %); consulte la Tabla 9.

Tabla 9: Resultados en la semana 52 en un ensayo que comparó TRESIBA® con insulina glargina U-100 en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que recibían uno o más ADO*

	TRESIBA® + ADO*	Insulina glargina U-100 + ADO*
N	773	257
HbA_{1c} (%)		
Inicio	8.2	8.2
Fin del ensayo	7.1	7.0
Cambio medio ajustado con respecto al inicio**	-1.06	-1.15
Diferencia de tratamiento estimada [CI del 95 %] TRESIBA® - insulina glargina U-100	0.09 [-0.04; 0.22]	
Proporción que alcanzó HbA_{1c} <7 % al final del ensayo	51.7 %	54.1 %
GPA (mg/dl)		
Inicio	174	174
Fin del ensayo	106	115
Cambio medio ajustado con respecto al inicio	-68.0	-60.2
Dosis diaria de insulina		
Media al inicio (dosis inicial)	10 U	10 U
Dosis media después de 52 semanas	56 U	58 U

*ADO: antidiabético oral

**El cambio desde el inicio hasta la visita de fin del tratamiento en la HbA_{1c} se analizó utilizando ANOVA con el tratamiento, la región, el sexo y el tratamiento antidiabético en la selección como efectos fijos, y la edad y la HbA_{1c} inicial como covariables. En el Estudio D, faltaron los datos del 20.6 % de los sujetos del grupo de TRESIBA® y el 22.2 % del grupo de insulina glargina al momento de la medición de la HbA_{1c}.

Estudio E: TRESIBA® U-200 administrada a la misma hora todos los días como adyuvante de metformina con o sin un inhibidor de la DPP-4 en pacientes adultos sin tratamiento previo con insulina

La eficacia de TRESIBA® U-200 se evaluó en un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, de 26 semanas de duración en el que se inscribieron 457 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento previo con insulina controlados inadecuadamente con uno o más antidiabéticos orales (ADO) al inicio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir TRESIBA® U-200 una vez al día con la comida de la noche o insulina glargina U-100 una vez al día de acuerdo con el prospecto aprobado. Los dos grupos de tratamiento recibían metformina sola (84 %) o en combinación con un inhibidor de la DPP-4 (16 %) como terapia de base.

La media de edad de la población del ensayo era de 58 años y la media de la duración de la diabetes era de 8 años. El 53 % eran hombres. El 78 % eran blancos, el 14 % negros o afroamericanos. El 8 % eran hispanos. El 8 % de los pacientes tenían una TFGe <60 ml/min/1.73 m². La media de IMC era de aproximadamente 32.4 kg/m².

En la semana 26, la diferencia en la reducción de la HbA_{1c} con respecto al inicio entre TRESIBA® U-200 y la insulina glargina U-100 fue 0.04 % con un intervalo de confianza del 95 % de [-0.11 %; 0.19 %] y cumplió con el margen de no inferioridad preespecificado (0.4 %). Consulte la Tabla 10.

Tabla 10: Resultados en la semana 26 en un ensayo que comparó TRESIBA® U-200 con insulina glargina U-100 en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que recibían uno o más ADO*

	TRESIBA® U-200 + met. ± DPP-4	Insulina glargina U-100 + met. ± DPP-4
N	228	229
HbA_{1c} (%)		
Inicio	8.3	8.2
Fin del ensayo	7.0	6.9
Cambio medio ajustado con respecto al inicio**	-1.18	-1.22
Diferencia de tratamiento estimada [CI del 95 %] TRESIBA® - insulina glargina U-100	0.04 [-0.11; 0.19]	
Proporción que alcanzó HbA_{1c} <7 % al final del ensayo	52.2 %	55.9 %
GPA (mg/dl)		
Inicio	172	174
Fin del ensayo	106	113
Cambio medio ajustado con respecto al inicio	-71.1	-63.5
Dosis diaria de insulina		
Media al inicio	10 U	10 U
Dosis media después de 26 semanas	59 U	62 U

*ADO: antidiabético oral

**El cambio desde el inicio hasta la visita de fin del tratamiento en la HbA_{1c} se analizó utilizando ANOVA con el tratamiento, la región, el sexo y el tratamiento antidiabético en la selección como efectos fijos, y la edad y la HbA_{1c} inicial como covariables. En el Estudio E, faltaban los datos del 12.3 % de los sujetos del grupo de TRESIBA® y el 12.7 % del grupo de insulina glargina al momento de la medición de la HbA_{1c}.

Estudio F: TRESIBA® administrada a la misma hora todos los días en pacientes adultos sin tratamiento previo con insulina como adyuvante de uno o más de los siguientes agentes orales: metformina, sulfonilurea, glinidas o inhibidores de la alta-glucosidasa

La eficacia de TRESIBA® se evaluó en un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, de 26 semanas de duración realizado en Asia, en el que se inscribieron 435 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento previo con insulina controlados inadecuadamente con uno o más antidiabéticos orales (ADO) al inicio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir TRESIBA® una vez al día por la noche o insulina glargina U-100 una vez al día de acuerdo con el prospecto aprobado. Los antidiabéticos orales previos al ensayo continuaron como terapia de base, excepto los inhibidores de la DPP-4 o las tiazolidinedionas, en ambos grupos de tratamiento.

La media de edad de la población del ensayo fue de 59 años y la media de duración de la diabetes fue de 12 años. El 54 % eran hombres. Todos los pacientes eran asiáticos. El 11 % de los pacientes tenía una TFGe <60 ml/min/1.73 m². La media de IMC era de aproximadamente 25.0 kg/m².

En la semana 26, la diferencia en la reducción de la HbA_{1c} con respecto al inicio entre TRESIBA® y la insulina glargina U-100 fue 0.11 % con un intervalo de confianza del 95 % de [-0.03 %; 0.24 %] y cumplió con el margen de no inferioridad preespecificado (0.4 %). Consulte la Tabla 11.

Tabla 11: Resultados en la semana 26 en un ensayo que comparó TRESIBA® con insulina glargina U-100 en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que recibían uno o más ADO*

	TRESIBA® + ADO*	Insulina glargina U-100 + ADO*
N	289	146
HbA_{1c} (%)		
Inicio	8.4	8.5
Fin del ensayo	7.2	7.1
Cambio medio ajustado con respecto al inicio**	-1.42	-1.52
Diferencia de tratamiento estimada [CI del 95 %] TRESIBA® - insulina glargina U-100	0.11 [-0.03; 0.24]	
Proporción que alcanzó HbA_{1c} <7 % al final del ensayo	40.8 %	48.6 %
GPA (mg/dl)		
Inicio	152	156
Fin del ensayo	100	102
Cambio medio ajustado con respecto al inicio	-54.6	-53.0
Dosis diaria de insulina		
Media al inicio (dosis inicial)	9 U	9 U
Dosis media después de 26 semanas	19 U	24 U

*ADO: antidiabético oral

**El cambio desde el inicio hasta la visita de fin del tratamiento en la HbA_{1c} se analizó utilizando ANOVA con el tratamiento, la región, el sexo y el tratamiento antidiabético en la selección como efectos fijos, y la edad y la HbA_{1c} inicial como covariables. En el Estudio F, faltaban los datos del 10 % de los sujetos del grupo de TRESIBA® y el 6.8 % del grupo de insulina glargina al momento de la medición de la HbA_{1c}.

Estudio G: TRESIBA® administrada a la misma hora todos los días o a cualquier hora todos los días como adyuvante de uno y hasta tres de los siguientes agentes orales: metformina, sulfonilurea o glinidas o pioglitazona en pacientes adultos

La eficacia de TRESIBA® se evaluó en un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, de 26 semanas de duración en el que se inscribieron 687 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con insulina basal sola, antidiabéticos orales (ADO) solos o con insulina basal más ADO. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir TRESIBA® inyectada una vez al día a la misma hora todos los días (con la comida principal de la noche), a recibir TRESIBA® inyectada una vez al día a cualquier hora todos los días o a recibir insulina glargina U-100 inyectada una vez al día de acuerdo con el prospecto aprobado. El grupo de TRESIBA® administrada a cualquier hora todos los días fue diseñado para simular un cronograma de inyección para el peor de los casos, alternando intervalos cortos y largos de administración una vez al día (es decir, intervalos alternos de 8 a 40 horas entre las dosis). En este grupo, TRESIBA® se administró por la mañana los lunes, miércoles y viernes, y por la noche los martes, jueves, sábados y

domingos. Se administraron hasta tres de los siguientes antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas, glinidas o tiazolidinedionas) como terapia de base en ambos grupos de tratamiento. La media de edad de la población del ensayo era de 56 años y la media de la duración de la diabetes era de 11 años. El 54 % eran hombres. El 67 % eran blancos, el 3 % negros o afroamericanos. El 11 % eran hispanos. El 6 % de los pacientes tenían una TFGe <60 ml/min/1.73 m². La media de IMC era de aproximadamente 29.6 kg/m². En la semana 26, la diferencia en la reducción de la HbA_{1c} con respecto al inicio entre TRESIBA® administrada en momentos alternos y la insulina glargina U-100 fue 0.04 % con un intervalo de confianza del 95 % de [-0.12 %; 0.20 %]. Esta comparación cumplió con el margen de no inferioridad preespecificado (0.4 %). Consulte la Tabla 12.

Tabla 12: Resultados en la semana 26 en un ensayo que comparó TRESIBA® administrada a la misma hora y en momentos alternos con insulina glargina U-100 en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que recibían uno o más ADO*

	TRESIBA® a la misma hora todos los días ± ADO*	TRESIBA® en momentos alternos ± ADO*	Insulina glargina U-100 ± ADO*
N	228	229	230
HbA_{1c} (%)			
Inicio	8.4	8.5	8.4
Fin del ensayo	7.3	7.2	7.1
Cambio medio ajustado con respecto al inicio**	-1.03	-1.17	-1.21
Diferencia de tratamiento estimada [CI del 95 %] TRESIBA® en momentos alternos - insulina glargina U-100	0.04 [-0.12; 0.20]		
Diferencia estimada del tratamiento con TRESIBA® en momentos alternos - TRESIBA® a la misma hora	-0.13		
Proporción que alcanzó HbA_{1c} <7 % al final del ensayo	40.8 %	38.9 %	43.9 %
GPA (mg/dl)			
Inicio	158	162	163
Fin del ensayo	105	105	112
Cambio medio ajustado con respecto al inicio	-54.2	-55.0	-47.5
Dosis diaria de insulina			
Media al inicio	21 U	19 U	19 U
Dosis media después de 26 semanas	45 U	46 U	44 U

*ADO: antidiabético oral

**El cambio desde el inicio hasta la visita de fin del tratamiento en la HbA_{1c} se analizó utilizando ANOVA con el tratamiento, la región, el sexo y el tratamiento antidiabético en la selección como efectos fijos, y la edad y la HbA_{1c} inicial como covariables. En el Estudio G, faltaban los datos del 11.4 % de los sujetos del grupo de TRESIBA® (administración a la misma hora y en momentos alternos) y el 11.7 % del grupo de insulina glargina al momento de la medición de la HbA_{1c}.

Estudio H: TRESIBA® administrada a la misma hora todos los días en combinación con un análogo de insulina de acción rápida con las comidas en pacientes adultos

La eficacia de TRESIBA® se evaluó en un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, de 52 semanas de duración en el que se inscribieron 992 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlados inadecuadamente con una premezcla de insulina, insulina en bolo sola, insulina basal sola, antidiabéticos orales (ADO) solos o con cualquier combinación de estos. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir TRESIBA® una vez al día con la comida principal de la noche o insulina glargina U-100 una vez al día de acuerdo con el prospecto aprobado. Se administró insulina aspart antes de cada comida en ambos grupos de tratamiento. Se usaron hasta dos de los siguientes antidiabéticos orales (metformina o pioglitazona) como terapia de base en ambos grupos de tratamiento.

La media de edad de la población del ensayo era de 59 años y la media de la duración de la diabetes era de 14 años. El 54 % eran hombres. El 83 % eran blancos, el 10 % negros o afroamericanos. El 12 % eran hispanos. El 12 % de los pacientes tenían una TFGe <60 ml/min/1.73 m². La media de IMC era de aproximadamente 32.2 kg/m².

En la semana 52, la diferencia en la reducción de la HbA_{1c} con respecto al inicio entre TRESIBA® y la insulina glargina U-100 fue 0.08 % con un intervalo de confianza del 95 % de [-0.05 %; 0.21 %] y cumplió con el margen de no inferioridad preespecificado (0.4 %). Consulte la Tabla 13.

Tabla 13: Resultados en la semana 52 en un ensayo que comparó TRESIBA® con insulina glargina U-100 en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que recibían insulina aspart con las comidas y uno o más ADO*

	TRESIBA® + insulina aspart ± ADO*	Insulina glargina U-100 + insulina aspart ± ADO*
N	744	248
HbA_{1c} (%)		
Inicio	8.3	8.4
Fin del ensayo	7.1	7.1
Cambio medio ajustado con respecto al inicio**	-1.10	-1.18
Diferencia de tratamiento estimada [CI del 95 %] TRESIBA® - insulina glargina U-100	0.08 [-0.05; 0.21]	
Proporción que alcanzó HbA_{1c} <7 % al final del ensayo	49.5 %	50.0 %
GPA (mg/dl)		
Inicio	166	166
Fin del ensayo	122	127
Cambio medio ajustado con respecto al inicio	-40.6	-35.3
Dosis diaria de insulina basal		
Media al inicio	42 U	41 U
Dosis media después de 52 semanas	74 U	67 U

Dosis diaria de insulina en bolo		
Media al inicio	33 U	33 U
Dosis media después de 52 semanas	70 U	73 U

*ADO: antidiabético oral

**El cambio desde el inicio hasta la visita de fin del tratamiento en la HbA_{1c} se analizó utilizando ANOVA con el tratamiento, la región, el sexo y el tratamiento antidiabético en la selección como efectos fijos, y la edad y la HbA_{1c} inicial como covariables. En el Estudio H, faltaban los datos del 16.1 % de los sujetos del grupo de TRESIBA® y el 14.5 % del grupo de insulina glargina al momento de la medición de la HbA_{1c}.

Estudio I: TRESIBA® administrada a la misma a cualquier hora todos los días como adyuvante de uno o dos de los siguientes agentes orales: metformina, sulfonilurea o pioglitazona en pacientes adultos

La eficacia de TRESIBA® se evaluó en un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, de 26 semanas de duración en el que se inscribieron 447 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento previo con insulina controlados inadecuadamente con uno o más antidiabéticos orales (ADO) al inicio. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir TRESIBA® una vez al día en cualquier momento del día o sitagliptina una vez al día de acuerdo con el prospecto aprobado. También se administró uno o dos de los siguientes antidiabéticos orales (metformina, sulfonilurea o pioglitazona) en ambos grupos de tratamiento.

La media de edad de la población del ensayo era de 56 años y la media de la duración de la diabetes era de 8 años. El 59 % eran hombres. El 61 % eran blancos, el 8 % negros o afroamericanos. El 21 % eran hispanos. El 6 % de los pacientes tenían una TFGe <60 ml/min/1.73 m². La media de IMC era de aproximadamente 30.4 kg/m².

Al final de las 26 semanas, TRESIBA® proporcionó una mayor reducción en la media de HbA_{1c} en comparación con sitagliptina (p <0,001). Consulte la Tabla 14.

Tabla 14: Resultados en la semana 26 en un ensayo que comparó TRESIBA® con sitagliptina en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que recibían uno o más ADO*

	TRESIBA® + ADO*	Sitagliptina + ADO*
N	225	222
HbA_{1c} (%)		
Inicio	8.8	9.0
Fin del ensayo	7.2	7.7
Cambio medio ajustado con respecto al inicio**	-1.52	-1.09
Diferencia de tratamiento estimada [CI del 95 %] TRESIBA® - sitagliptina	-0.43 [-0.61; -0.24] ¹	
Proporción que alcanzó HbA_{1c} <7 % al final del ensayo	40.9 %	27.9 %
GPA (mg/dl)		
Inicio	170	179
Fin del ensayo	112	154
Cambio medio ajustado con respecto al inicio	-61.4	-22.3
Dosis diaria de insulina		
Media al inicio	10 U	N/C
Dosis media después de 26 semanas	43 U	N/C

*ADO: antidiabético oral

**El cambio desde el inicio hasta la visita de fin del tratamiento en la HbA_{1c} se analizó utilizando ANOVA con el tratamiento, la región, el sexo y el tratamiento antidiabético en la selección como efectos fijos, y la edad y la HbA_{1c} inicial como covariables. En el estudio I, faltaban los datos del 20.9 % de los sujetos del grupo de TRESIBA® y el 22.5 % del grupo de sitagliptina al momento de la medición de la HbA_{1c}. ¹p <0.001; valor de p unilateral evaluado en el nivel de superioridad de 2.5 %.

14.4 Ensayo de resultados sobre seguridad

Ensayo de resultados cardiovasculares DEVOTE (NCT01959529) de TRESIBA® administrada una vez al día entre la cena y la hora de dormir en combinación con el estándar de atención en sujetos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica

DEVOTE fue un ensayo multicéntrico, multinacional, aleatorizado, a doble ciego, controlado con tratamiento activo, treat-to-target, determinado por eventos. Un total de 7,637 pacientes con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente y enfermedad cardiovascular aterosclerótica fueron asignados aleatoriamente a recibir TRESIBA® o insulina glargina U-100. Cada una se administró una vez al día entre la cena y la hora de acostarse, además del estándar de atención para la diabetes y la enfermedad cardiovascular, durante una mediana de duración de 2 años.

Los pacientes aptos para participar en el estudio tenían 50 años de edad o más, padecían enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, enfermedad de la arteria periférica, nefropatía crónica o insuficiencia cardíaca clase II y III según NYHA (el 85 % de la población inscrita), establecidas y estables, o tenían 60 años de edad o más y otros factores de riesgo especificados para enfermedad cardiovascular (el 15 % de la población inscrita).

En el inicio, las características demográficas y de las enfermedades estuvieron bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La media de edad de la población del ensayo era de 65 años y la media de duración de la diabetes era de 16 años. La población era el 63 % hombres, el 76 % blancos, el 11 % negros o afroamericanos, el 10 % asiáticos. El 15 % tenía origen étnico hispano. La media de HbA_{1c} era de 8.4 % y la media de IMC era de 33.6 kg/m². La media de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) al inicio era de 68 ml/min/1.73 m². El 41 % de los pacientes tenían una TFGe de 60 a 90 ml/min/1.73 m²; el 35 % de los pacientes tenían una TFGe de 30 a 60 ml/min/1.73 m² y el 3 % de los pacientes tenían una TFGe <30 ml/min/1.73 m². No se registraron antecedentes previos de hipoglucemia grave en el ensayo.

Al inicio, los pacientes trataban su diabetes con antidiabéticos orales (72 %) y con un régimen de insulina (84 %). Los tipos de insulinas incluían insulina de acción prolongada (60 %), insulina de acción intermedia (14 %), insulina de acción corta (37 %) y premezcla de insulina (10 %). El 16 % de los pacientes no habían recibido tratamiento previo con insulina. Los antidiabéticos orales de base más frecuentes utilizados al inicio eran metformina (60 %), sulfonilureas (29 %) e inhibidores de la DPP-4 (12 %).

Durante el ensayo, los investigadores podían modificar los medicamentos antidiabéticos y cardiovasculares para alcanzar los objetivos de tratamiento del estándar de atención local para los lípidos y la presión arterial.

Resultados cardiovasculares: pacientes con DMT2 y ECV aterosclerótica

En DEVOTE se evaluó la incidencia de eventos cardiovasculares graves con TRESIBA®. Los sujetos tratados

con TRESIBA® tuvieron una incidencia similar de eventos adversos cardiovasculares mayores (EACM) en comparación con aquellos tratados con insulina glargina U-100.

El criterio de valoración principal en DEVOTE fue el tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento adverso cardiovascular mayor (EACM) de tres componentes: muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. El ensayo fue diseñado de modo de excluir un margen de riesgo especificado previamente de 1.3 para el cociente de riesgos de EACM al comparar TRESIBA® con insulina glargina U-100. Se dispuso de la información sobre el resultado principal al final del ensayo del 98.2 % de los participantes de cada grupo de tratamiento.

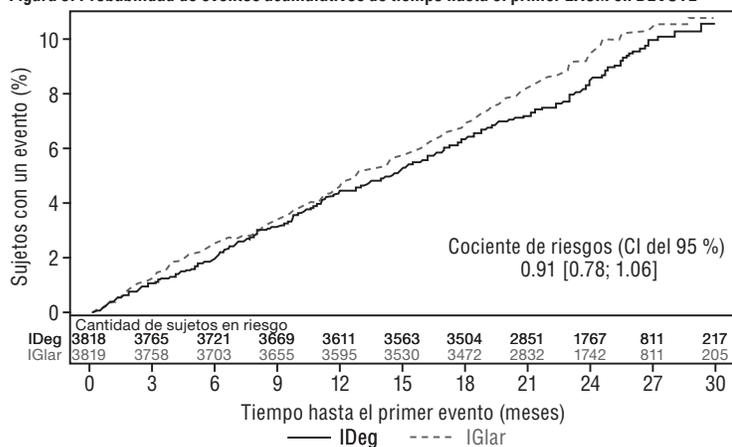
El tiempo hasta la primera aparición de un EACM con TRESIBA® en comparación con insulina glargina U-100 fue no inferior (HR: 0.91; CI del 95 % [0.78; 1.06]; consulte la Figura 3). Los resultados del criterio de valoración compuesto principal de EACM y un resumen de sus componentes individuales se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15: Análisis del EACM compuesto de tres puntos y los criterios de valoración cardiovascular individual en el ensayo DEVOTE

N	TRESIBA®		Insulina glargina U-100		Cociente de riesgos (CI del 95 %)
	Cantidad de pacientes (%)	Tasa cada 100 APO*	Cantidad de pacientes (%)	Tasa cada 100 APO*	
	3,818		3,819		
Compuesto del primer evento de muerte por causa CV, IM no mortal o accidente cerebrovascular no mortal (EACM de 3 puntos)	325 (8.5)	4.41	356 (9.3)	4.86	0.91 [0.78; 1.06]
Muerte por causa CV	136 (3.6)	1.85	142 (3.7)	1.94	
IM no mortal	144 (3.8)	1.95	169 (4.4)	2.31	
Accidente cerebrovascular no mortal	71 (1.9)	0.96	79 (2.1)	1.08	

*APO = años-paciente de observación hasta el primer EACM, muerte o discontinuación del ensayo

Figura 3: Probabilidad de eventos acumulativos de tiempo hasta el primer EACM en DEVOTE



Resultados de hipoglucemia: pacientes con DMT2 y ECV aterosclerótica

Los criterios de valoración secundarios preespecificados de tasas de eventos e incidencia de hipoglucemia grave se evaluaron secuencialmente.

Se definió como hipoglucemia grave un episodio que exigiera la ayuda de otra persona para administrar activamente carbohidratos, glucagón o realizar otras acciones de reanimación y durante el cual la concentración de glucosa plasmática pudiera no estar disponible, pero en el que la recuperación neurológica luego de que la glucosa plasmática volviera a los valores normales se consideraba suficiente evidencia de que el evento estaba inducido por una baja concentración de glucosa plasmática.

La incidencia de hipoglucemia grave fue menor en el grupo de TRESIBA® que el grupo de insulina glargina U-100 (Tabla 16). El control glucémico entre los dos grupos fue similar en el inicio y durante todo el ensayo.

Tabla 16: Episodios hipoglucémicos graves en pacientes tratados con TRESIBA® o insulina glargina U-100 en DEVOTE

	TRESIBA®	Insulina glargina U-100
N	3,818	3,819
Hipoglucemia grave		
Porcentaje de pacientes con eventos	4.9 %	6.6 %
Cociente de probabilidades estimado [CI del 95 %] TRESIBA®/insulina glargina U-100	0.73 [0.60; 0.89]*	
Eventos cada 100 años-paciente de observación	3.70	6.25
Cociente de tasa estimado [CI del 95 %] TRESIBA®/insulina glargina U-100	0.60 [0.48; 0.76]*	

*Prueba de superioridad evaluada en el nivel del 5 % para significancia (p <0.001 bilateral)

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Cómo se suministra

TRESIBA® (insulin degludec) injection está disponible como solución transparente e incolora de la siguiente manera:

Tabla 17: Presentaciones de TRESIBA®

Presentación de TRESIBA®	Volumen total	Concentración	Total de unidades disponibles en la presentación	Número de NDC	Dosis máx. por inyección	Incremento de dosis	Tamaño del envase
Pluma FlexTouch® U-100 para uso en un solo paciente	3 ml	100 unidades/ml	300 unidades	0169-2660-15	80 unidades	1 unidad	5 plumas/envase
Vial con dosis múltiples U-100	10 ml	100 unidades/ml	1,000 unidades	0169-2662-11	–	–	1 vial/envase
Pluma FlexTouch® U-200 para uso en un solo paciente	3 ml	200 unidades/ml	600 unidades	0169-2550-13	160 unidades	2 unidades	3 plumas/envase

Información adicional sobre TRESIBA® FlexTouch®:

- La pluma TRESIBA® U-100 FlexTouch® tiene un selector de dosis con incrementos de 1 unidad.
- La pluma TRESIBA® U-200 FlexTouch® tiene un selector de dosis con incrementos de 2 unidades.

16.2 Almacenamiento recomendado

Entregar en la caja sellada original con las instrucciones de uso adjuntas.

Guarde los viales de TRESIBA® en la caja original para protegerlos de la luz. Guarde TRESIBA® sin usar en un refrigerador (de 36 °F a 46 °F [de 2 °C a 8 °C]). No conservar en el congelador ni directamente junto al elemento refrigerante del refrigerador. No congelar. No use TRESIBA® si se ha congelado.

Las condiciones de almacenamiento se resumen en la Tabla 18:

Tabla 18: Condiciones de almacenamiento de TRESIBA®

	Sin usar (sin abrir)		En uso (abierto)	
	Refrigerado (de 36 °F a 46 °F [2 °C a 8 °C])	Temperatura ambiente (hasta 86 °F [30 °C])	Temperatura ambiente (hasta 86 °F [30 °C])	Refrigerado (de 36 °F a 46 °F [2 °C a 8 °C])
TRESIBA® U-100 FlexTouch® de 3 ml para uso en un solo paciente	Hasta la fecha de vencimiento	56 días (8 semanas)	56 días (8 semanas)	56 días (8 semanas)
Vial con dosis múltiples de 10 ml TRESIBA® U-100	Hasta la fecha de vencimiento	56 días (8 semanas)	56 días (8 semanas)	56 días (8 semanas)
TRESIBA® U-200 FlexTouch® de 3 ml para uso en un solo paciente	Hasta la fecha de vencimiento	56 días (8 semanas)	56 días (8 semanas)	56 días (8 semanas)

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente y/o al cuidador que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente e Instrucciones de uso). Los viales y las plumas FlexTouch® tienen instrucciones de uso separadas.

Nunca comparta una pluma TRESIBA® FlexTouch®, una aguja o una jeringa de insulina entre pacientes

Aconseje a los pacientes que nunca compartan la pluma TRESIBA® FlexTouch® con otra persona aunque le cambien la aguja. Aconseje a los pacientes que usen los viales de TRESIBA® que no compartan agujas ni jeringas de insulina con otra persona. El uso compartido implica un riesgo de infección por patógenos de transmisión sanguínea [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Hiperglucemia o hipoglucemia

Informe a los pacientes que la hipoglucemia es la reacción adversa más frecuente que se presenta con la insulina. Informe a los pacientes cuáles son los síntomas de hipoglucemia (p. ej., deterioro de la capacidad de concentración y reacción). Esto puede representar un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son especialmente importantes, como conducir u operar otras maquinarias. Aconseje a los pacientes que tienen hipoglucemia frecuente y a los que sienten pocos o ningún signo de advertencia de hipoglucemia que tengan precaución al conducir u operar maquinaria [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

Advierta a los pacientes que los cambios en el régimen de insulina pueden predisponerlos a tener hiperglucemia o hipoglucemia, y que los cambios en el régimen de insulina deben hacerse bajo estricta supervisión médica [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

Hipoglucemia por errores de medicación

Informe a los pacientes que siempre deben revisar la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para reducir el riesgo de errores de medicación [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]. Informe a los pacientes que el contador de dosis de la pluma TRESIBA® FlexTouch® muestra la cantidad de unidades de TRESIBA® que se inyectarán. NO es necesario volver a calcular la dosis [consulte Posología y administración (2.2)]. Indique a los pacientes que nunca usen una jeringa para retirar TRESIBA® de la pluma precargada de insulina desechable FlexTouch®.

Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes que han ocurrido reacciones de hipersensibilidad con TRESIBA®. Informe a los pacientes sobre los síntomas de hipersensibilidad [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].

Versión: 9

Novo Nordisk®, TRESIBA®, FlexTouch®, LEVEMIR®, NOVLOG® y NovoFine® son marcas comerciales registradas de Novo Nordisk A/S.

Información de PATENTE: <http://novonordisk-us.com/products/product-patents.html>

Fabricado por:

Novo Nordisk Inc. 800 Scudders Mill Road

Plainsboro, NJ 08536

Número de licencia en los EE. UU. 1261

Para obtener información sobre TRESIBA®, comuníquese con:

Novo Nordisk Inc.

800 Scudders Mill Road

Plainsboro, NJ 08536

1-800-727-6500

www.novonordisk-us.com

© 2015-2022 Novo Nordisk US22TSM00192 Noviembre de 2022



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
TRESIBA®
(insulin degludec) injection, para uso subcutáneo

No comparta su dispositivo de administración de insulina TRESIBA® FlexTouch® con otras personas, aunque le haya cambiado la aguja. No comparta agujas ni jeringas con otra persona. Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.

¿Qué es TRESIBA®?

- TRESIBA® es una insulina artificial que se utiliza para controlar el nivel alto de azúcar en sangre en adultos y niños a partir de 1 año de edad que tienen diabetes mellitus.
- TRESIBA® no es para personas con cetoacidosis diabética (aumento de cetonas en la sangre o la orina).
- Se desconoce si TRESIBA® es segura y eficaz en niños menores de 1 año.
- TRESIBA® está disponible en dos concentraciones (U-100 y U-200):
 - La concentración de U-100 está disponible en pluma y vial.
 - La pluma de 100 unidades/ml puede inyectar de 1 a 80 unidades en una única inyección, en incrementos de 1 unidad.
 - El vial de 100 unidades/ml debe usarse con una jeringa de insulina U-100 únicamente.
 - La concentración de U-200 está disponible solamente en pluma.
 - La pluma de 200 unidades/ml puede inyectar de 2 a 160 unidades en una única inyección, en incrementos de 2 unidades.

¿Quién no debe administrarse TRESIBA®?

No se administre TRESIBA® si:

- tiene un episodio de nivel bajo de azúcar en sangre (hipoglucemia).
- tiene alergia a TRESIBA® o a cualquiera de los ingredientes de TRESIBA®.

Antes de administrarse TRESIBA®, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si:

- está embarazada, planea quedar embarazada o está amamantando.
- está tomando nuevos medicamentos de venta con receta o de venta libre, vitaminas o suplementos a base de hierbas.

Antes de comenzar a usar TRESIBA®, hable con su proveedor de atención médica sobre el nivel bajo de azúcar en sangre y cómo controlarlo.

¿Cómo debo administrarme TRESIBA®?

- Lea las instrucciones de uso que vienen con TRESIBA®.
- Use TRESIBA® exactamente como su proveedor de atención médica se lo indique.
- No haga ninguna conversión de su dosis. El contador de dosis siempre muestra la dosis seleccionada en unidades. Tanto las plumas de 100 unidades/ml como las de 200 unidades/ml TRESIBA® FlexTouch® están hechas para administrar su dosis de insulina en unidades.
- Conozca el tipo y la concentración de insulina que se administra. No cambie el tipo de insulina que se administra, a menos que su proveedor de atención médica se lo indique. Es posible que deba cambiar la cantidad de insulina y el mejor momento para que se la administre si recibe diferentes tipos de insulina.
- Para niños que necesiten menos de 5 unidades de TRESIBA® cada día, use un vial de TRESIBA® U-100.
- Adultos: Si se salta o retrasa la administración de su dosis de TRESIBA®:
 - Adminístrese la dosis en cuanto se acuerde y continúe con su cronograma de dosificación habitual.
 - Asegúrese de que haya, al menos, 8 horas entre las dosis.
- Si los niños se saltan una dosis de TRESIBA®:
 - Llame al proveedor de atención médica para obtener información e instrucciones sobre cómo comprobar los niveles de azúcar en sangre con más frecuencia hasta la siguiente dosis programada de TRESIBA®.
- Compruebe sus niveles de azúcar en sangre. Pregúntele a su proveedor de atención médica cuál debería ser su azúcar en sangre y cuándo debe comprobar sus niveles de azúcar en sangre.
- No reutilice sus agujas ni las comparta con otras personas. Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.
- Nunca inyecte TRESIBA® en una vena o músculo.
- Nunca use una jeringa para retirar TRESIBA® de la pluma FlexTouch®.
- TRESIBA® puede inyectarse debajo de la piel (vía subcutánea) de la parte superior de las piernas (muslos), la parte superior de los brazos o el área del estómago (abdomen).
- Cambie (rote) los lugares de inyección dentro de la zona que elija con cada dosis para reducir el riesgo de tener lipodistrofia (huecos en la piel o piel engrosada) y amiloidosis cutánea localizada (piel con bultos) en los lugares de inyección.
 - No aplique todas las inyecciones exactamente en el mismo lugar.
 - No se inyecte en lugares en los que la piel tenga huecos, esté engrosada o tenga bultos.
 - No se inyecte en lugares en los que la piel esté sensible, amoratada, escamosa o dura, o en lugares con cicatrices o piel dañada.

¿Qué debo evitar mientras uso TRESIBA®?

Mientras use TRESIBA®, siga estas precauciones:

- No conduzca ni maneje maquinaria pesada hasta que no sepa cómo lo afecta TRESIBA®.
- No beba alcohol ni use medicamentos de venta libre o con receta que contengan alcohol.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TRESIBA®?

TRESIBA® puede causar efectos secundarios graves que pueden provocar la muerte, incluidos los siguientes:

- Nivel bajo de azúcar en sangre (hipoglucemia).** Los signos y síntomas que pueden indicar un nivel bajo de azúcar en sangre son, entre otros:
 - mareos o vahídos
 - visión borrosa
 - ansiedad, irritabilidad o cambios en el estado de ánimo
 - sudoración
 - arrastrar las palabras
 - hambre
 - confusión
 - tembor
 - dolor de cabeza
 - latidos cardíacos rápidos
- Nivel bajo de potasio en sangre (hipopotasemia).**
- Insuficiencia cardíaca.** Tomar ciertos comprimidos antidiabéticos llamados tiazolidinedionas o "TZD" con TRESIBA® puede causar insuficiencia cardíaca en algunas personas. Esto puede ocurrir incluso si nunca ha tenido insuficiencia cardíaca o problemas cardíacos. Si ya tiene insuficiencia cardíaca, esta puede empeorar mientras toma TZD con TRESIBA®. Su proveedor de atención médica debe controlarlo atentamente mientras esté tomando TZD con TRESIBA®. Informe a su proveedor de atención médica si tiene algún síntoma nuevo o agravado de insuficiencia cardíaca, incluidos dificultad para respirar, cansancio, hinchazón de los tobillos o los pies y aumento repentino de peso. Es posible que su proveedor de atención médica deba ajustar o interrumpir el tratamiento con TZD y TRESIBA® si usted tiene un caso nuevo o agravado de insuficiencia cardíaca.

Es posible que sea necesario cambiar su dosis de insulina debido a lo siguiente:

- cambio en el nivel de actividad física o ejercicio
- aumento del estrés
- cambio en la dieta
- aumento o pérdida de peso
- enfermedad

Los efectos secundarios frecuentes de TRESIBA® pueden incluir:

- reacciones alérgicas graves (reacciones de cuerpo entero), reacciones en el lugar de inyección, engrosamiento de la piel o huecos en el lugar de la inyección (lipodistrofia), picazón, erupción cutánea, hinchazón de las manos y los pies, y aumento de peso.

Obtenga ayuda médica de urgencia si tiene:

- dificultad para respirar; falta de aliento; latidos cardíacos rápidos; hinchazón de la cara, la lengua o la garganta; sudoración; somnolencia extrema; mareos o confusión.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de TRESIBA®. Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede notificar efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de TRESIBA®.

Los medicamentos se recetan a veces para fines distintos de los enumerados en el folleto informativo para el paciente. Puede pedir a su farmacia o proveedor de atención médica información escrita sobre TRESIBA® que está escrita para profesionales de la salud. No utilice TRESIBA® para una afección para la que no se haya recetado. No administre TRESIBA® a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede producirles daño.

¿Cuáles son los ingredientes de TRESIBA®?

Ingrediente activo: insulina degludec

Ingredientes inactivos: glicerina, metacresol, fenol, zinc y agua para preparaciones inyectables, USP. Puede añadirse ácido clorhídrico o hidróxido de sodio.

Fabricado por: Novo Nordisk Inc., Plainsboro, NJ 08536. Número de licencia en los EE. UU. 1261
Para obtener más información, visite www.novonordisk-us.com o llame al 1-800-727-6500.

Esta información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Revisado: 07/2022

INSTRUCCIONES DE USO

TRESIBA® (tre-SI-bah)
(insulin degludec) injection, para uso subcutáneo
Pluma FlexTouch® 200 unidades/ml

Lea atentamente las siguientes instrucciones antes de usar la pluma TRESIBA® FlexTouch®.

- **No comparta su pluma TRESIBA® FlexTouch® con otras personas, aunque le haya cambiado la aguja. Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.**
- **La pluma TRESIBA® FlexTouch® de 200 unidades/ml (la "pluma") es una pluma precargada con insulina para uso en un solo paciente y desechable que contiene 600 unidades de insulina degludec. Puede inyectar de 2 a 160 unidades en una sola inyección. Las unidades pueden incrementarse de a 2 unidades a la vez.**
- **No use una jeringa para extraer la insulina de la pluma. Si lo hace, recibirá demasiadas unidades de insulina porque la escala de la mayoría de las jeringas sirve para medir las dosis de insulina U-100 solamente.**
- **No se recomienda el uso de esta pluma por parte de personas ciegas o con problemas de visión sin la ayuda de una persona capacitada en el uso adecuado del fármaco.**

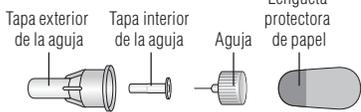
Suministros que necesitará para administrar la inyección de TRESIBA®:

- pluma TRESIBA® FlexTouch®
- una aguja NovoFine® o NovoTwist® nueva
- una toallita de alcohol
- un recipiente para objetos punzocortantes para desechar las plumas y agujas usadas. **Consulte "Después de la inyección" al final de estas instrucciones.**

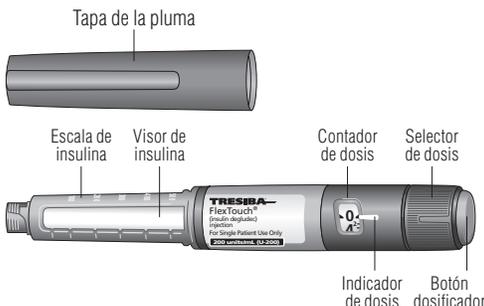
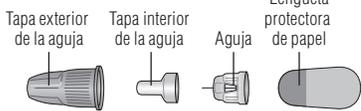
Preparación de la pluma TRESIBA® FlexTouch®:

- Lávese las manos con agua y jabón.
- **Antes de comenzar a preparar la inyección, revise la etiqueta de la pluma TRESIBA® FlexTouch® para asegurarse de que va a usar el tipo correcto de insulina. Esto es especialmente importante si usa más de 1 tipo de insulina.**
- TRESIBA® debe estar transparente e incolora. **No use TRESIBA® si está turbia o tiene color.**
- **No use TRESIBA® después de la fecha de vencimiento impresa en la etiqueta o si pasaron 56 días desde el momento en que comenzó a usar la pluma.**
- **Use siempre una aguja nueva para cada inyección a fin de garantizar la esterilidad y evitar que la aguja se obstruya. No comparta agujas con otra persona ni las reutilice. Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.**

NovoFine®



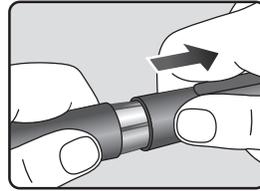
NovoTwist®



(Figura A)

Paso 1:

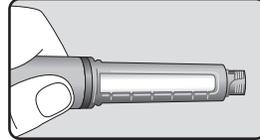
- Retire la tapa de la pluma en línea recta (vea la Figura B).



(Figura B)

Paso 2:

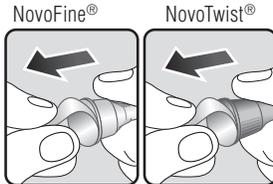
- **Revise el líquido de la pluma** (vea la Figura C). TRESIBA® debe estar transparente e incolora. **No** la use si está turbia o tiene color.



(Figura C)

Paso 3:

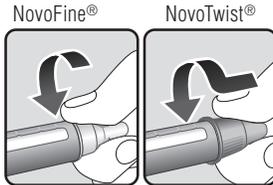
- **Seleccione una aguja nueva.**
- Retire la lengüeta de papel de la tapa exterior de la aguja (vea la Figura D).



(Figura D)

Paso 4:

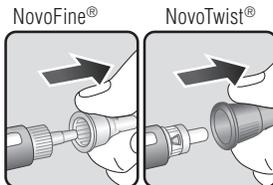
- Inserte la aguja tapada directamente en la pluma y gire la aguja hasta que quede firme (vea la Figura E).



(Figura E)

Paso 5:

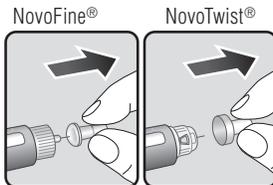
- Retire la tapa exterior de la aguja. **No** la deseche (vea la Figura F).



(Figura F)

Paso 6:

- Retire la tapa interior de la aguja y tírela (vea la Figura G).



(Figura G)

Purgado de la pluma TRESIBA® FlexTouch®:

Paso 7:

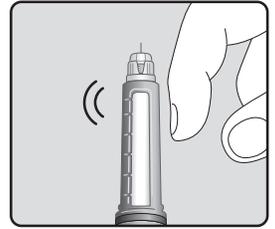
- Gire el selector de dosis para **seleccionar 2 unidades** (vea la Figura H).



(Figura H)

Paso 8:

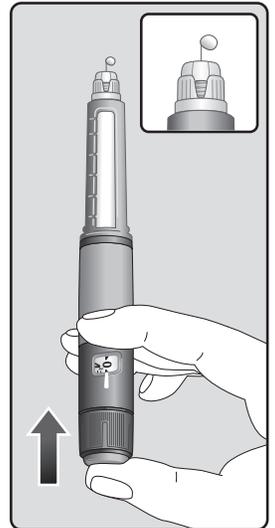
- Sujete la pluma con la aguja apuntando hacia arriba. Golpee suavemente la parte superior de la pluma algunas veces para permitir que las burbujas de aire suban hasta la parte superior (vea la Figura I).



(Figura I)

Paso 9:

- **Sujete la pluma con la aguja apuntando hacia arriba.** Presione y sostenga el botón de dosis hasta que el contador de dosis muestre "0". El "0" debe quedar alineado con el indicador de dosis.
- Se debe ver una gota de insulina en la punta de la aguja (vea la Figura J).
 - Si **no** ve una gota de insulina, repita los pasos 7 a 9, no más de 6 veces.
 - Si **aun así no** ve una gota de insulina, cambie la aguja y repita los pasos 7 a 9.



(Figura J)

Selección de la dosis:

Paso 10:

La pluma TRESIBA® FlexTouch® de 200 unidades/ml ha sido diseñada para administrar la cantidad de unidades de insulina que le recetó su proveedor de atención médica. **No haga ninguna conversión de dosis.**

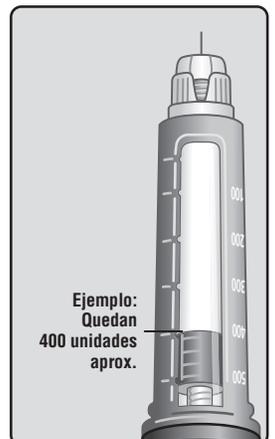
Verifique que el selector de dosis esté en 0.

• **Gire el selector de dosis para seleccionar el número de unidades que necesita inyectar.** El indicador de dosis debe quedar alineado con su dosis (vea la Figura K).

- Si selecciona una dosis incorrecta, puede girar el selector de dosis hacia adelante o hacia atrás para seleccionar la dosis correcta.
- Cada línea del dial es un número par.
- La escala de insulina de la pluma TRESIBA® FlexTouch® le mostrará cuánta insulina queda en la pluma (vea la Figura L).



(Figura K)



(Figura L)

• Para ver cuánta insulina queda en la pluma TRESIBA® FlexTouch®:

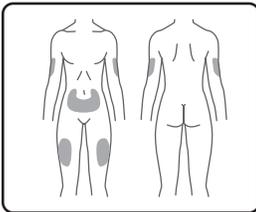
- Gire el selector de dosis hasta que se detenga. El contador de dosis se alineará con la cantidad de unidades de insulina que quedan en la pluma. Si el contador de dosis muestra 160, quedan **al menos 160** unidades en la pluma.
- Si el contador de dosis muestra **menos de 160**, el número que se muestra en el contador de dosis es la cantidad de unidades que quedan en la pluma.

Aplicación de la inyección:

- Inyecte su dosis de TRESIBA® exactamente como se lo mostró su proveedor de atención médica. Su proveedor de atención médica debe informarle si tiene que pellizcar la piel antes de aplicar la inyección.
- TRESIBA® puede inyectarse debajo de la piel (vía subcutánea) de la parte superior de las piernas (muslos), la parte superior de los brazos o el área del estómago (abdomen).
- Cambie (rote) los lugares de inyección dentro de la zona que elija para cada dosis a fin de reducir el riesgo de tener lipodistrofia (huecos en la piel o piel engrosada) y amiloidosis cutánea localizada (piel con bultos) en los lugares de inyección. **No** use el mismo lugar de inyección para todas las inyecciones. **No** se inyecte en lugares en los que la piel tenga huecos, esté engrosada o tenga bultos. **No** se inyecte en lugares en los que la piel esté sensible, amoratada, escamosa o dura, o en lugares con cicatrices o piel dañada.

Paso 11:

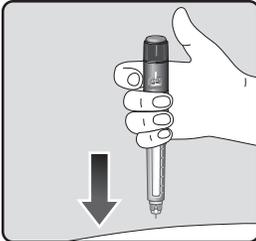
- Elija el lugar de inyección (muslos, parte superior de los brazos o abdomen) y limpie la piel con una toallita de alcohol (vea la Figura M). Deje secar el lugar de la inyección antes de inyectarse la dosis.



(Figura M)

Paso 12:

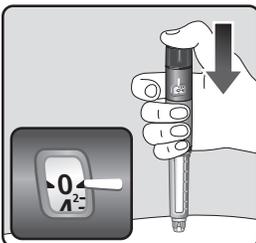
- **Inserte la aguja en la piel** (vea la Figura N).
- **Compruebe que puede ver el contador de dosis.** **No** lo tape con los dedos, ya que esto podría detener la inyección.



(Figura N)

Paso 13:

- **Presione y mantenga presionado el botón dosificador hasta que el contador de dosis indique "0"** (vea la Figura O).
- El "0" debe quedar alineado con el indicador de dosis. Luego, puede escuchar o sentir un clic.



(Figura O)

- **Mantenga la aguja bajo la piel después** de que el contador de dosis haya vuelto a "0", **y cuente lentamente hasta 6** (vea la Figura P).

- **Cuando el contador de dosis regrese a "0", no recibirá la dosis completa hasta 6 segundos después.**

- **Si retira la aguja antes de contar hasta 6, quizá vea salir un chorro de insulina de la punta de la aguja.**

- **Si observa que sale un chorro de insulina de la punta de la aguja, no recibirá la dosis completa. Si esto sucede, debe controlar sus niveles de azúcar en sangre con más frecuencia porque es posible que necesite más insulina.**

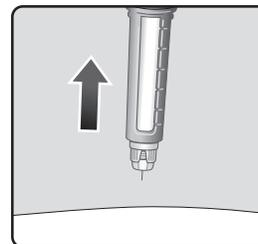


(Figura P)

Paso 14:

- **Retire la aguja de la piel** (vea la Figura Q).

- Si observa sangre después de retirar la aguja de la piel, presione suavemente el lugar de inyección con un trozo de gasa o una toallita de alcohol. **No** frote la zona.



(Figura Q)

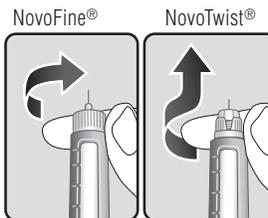
Paso 15:

- **Retire cuidadosamente la aguja de la pluma y deséchela** (vea la Figura R).

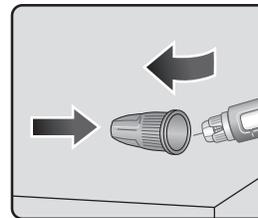
- **No** vuelva a taponar la aguja. Si vuelve a taponar la aguja, podría pincharse con ella.

- Si **no** tiene un recipiente para objetos punzocortantes, deslice cuidadosamente la aguja dentro de la tapa exterior de la aguja (vea la Figura S). Retire la aguja con mucho cuidado y deséchela lo antes posible.

- **No** guarde la pluma con la aguja puesta. Guardarla sin la aguja puesta ayuda a evitar fugas, que la aguja se obstruya y que ingrese aire en la pluma.



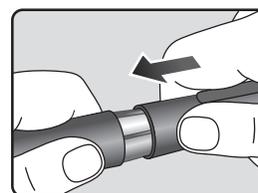
(Figura R)



(Figura S)

Paso 16:

- **Vuelva a colocar la tapa a la pluma presionándola en línea recta** (vea la Figura T).



(Figura T)

Después de la inyección:

- La pluma TRESIBA® FlexTouch® usada puede desecharse en la basura doméstica después de haberle retirado la aguja.
- Coloque las agujas usadas en un recipiente para desechar objetos punzocortantes aprobado por la FDA inmediatamente después de su uso. **No** deseche (tire) agujas sueltas en el contenedor de basura doméstica.
- Si no tiene un recipiente para desechar objetos punzocortantes aprobado por la FDA, puede usar un recipiente doméstico:
 - hecho de plástico resistente
 - que se pueda cerrar con una tapa resistente a los pinchazos, que calce bien, sin que los objetos punzocortantes puedan salirse
 - que quede en posición vertical y estable durante el uso
 - resistente a filtraciones
 - etiquetado adecuadamente para advertir que hay desechos peligrosos dentro del recipiente
- Cuando el recipiente para desechar objetos punzocortantes esté casi lleno, deberá seguir las pautas de su comunidad sobre la manera correcta de desechar el recipiente para objetos cortopunzantes. Puede haber leyes estatales o locales sobre cómo debe desechar las agujas y jeringas usadas. **No** reutilice agujas ni jeringas, ni las comparta con otra persona. Para obtener más información sobre la eliminación segura de objetos punzocortantes, y para obtener información específica sobre la eliminación de objetos punzocortantes en el estado en el que vive, visite el sitio web de la FDA en: <http://www.fda.gov/safesharpsdisposal>.
- **No** deseche el recipiente para objetos punzocortantes usado en la basura doméstica, a menos que las pautas locales lo permitan. **No** recicle el recipiente para objetos punzocortantes usado.

¿Cómo debo almacenar mi pluma TRESIBA® FlexTouch®?

Antes del uso:

- Conserve sus plumas TRESIBA® FlexTouch® sin usar en el refrigerador entre 36 °F y 46 °F (2 °C y 8 °C).
- **No** congele TRESIBA®. **No** use TRESIBA® si se ha congelado.
- Las plumas sin usar pueden utilizarse hasta la fecha de vencimiento impresa en la etiqueta si se conservan en el refrigerador.

Pluma en uso:

- Guarde la pluma que esté usando actualmente en el refrigerador a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (2 °C y 8 °C) o manténgala a temperatura ambiente hasta 86 °F (30 °C).
- Mantenga TRESIBA® alejada del calor y la luz.
- La pluma TRESIBA® FlexTouch® que esté usando debe desecharse después de 56 días si se mantiene refrigerada o a temperatura ambiente, incluso si aún le queda insulina y no ha pasado la fecha de vencimiento.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de TRESIBA®.

- **Mantenga las plumas TRESIBA® FlexTouch® y las agujas fuera del alcance de los niños.**
- **Siempre** use una nueva aguja para cada inyección.
- **No** comparta las plumas TRESIBA® FlexTouch® ni las agujas con otras personas. Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.

Estas instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Fabricado por: Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536
Número de licencia en los EE. UU. 1261

Revisado: 07/2022

Para obtener más información, visite www.TRESIBA.com

© 2015-2022 Novo Nordisk
US22TSM000192 Noviembre de 2022



INSTRUCCIONES DE USO

TRESIBA® (tre-SI-bah) (insulin degludec) injection, para uso subcutáneo Pluma FlexTouch® 100 unidades/ml

Lea atentamente las siguientes instrucciones antes de usar la pluma TRESIBA® FlexTouch®.

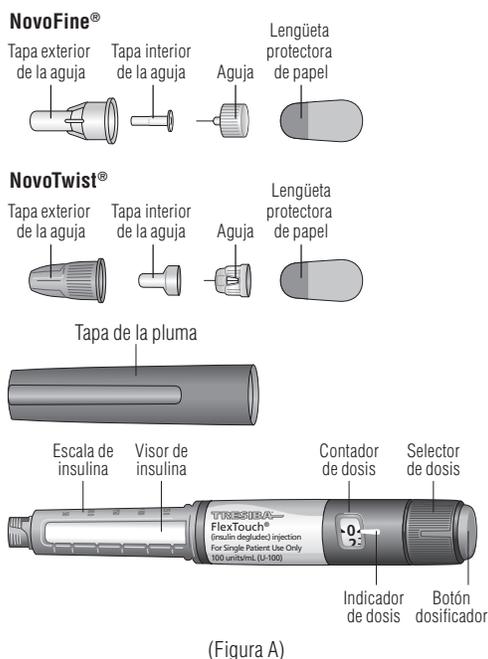
- No comparta su pluma TRESIBA® FlexTouch® con otras personas, aunque le haya cambiado la aguja. Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.
- La pluma TRESIBA® FlexTouch® de 100 unidades/ml (la "pluma") es una pluma precargada con insulina para uso en un solo paciente y desechable que contiene 300 unidades de insulina degludec. Puede inyectar de 1 a 80 unidades en una sola inyección. Las unidades pueden incrementarse de a 1 unidad a la vez.
- No se recomienda el uso de esta pluma por parte de personas ciegas o con problemas de visión sin la ayuda de una persona capacitada en el uso adecuado del fármaco.

Suministros que necesitará para administrar la inyección de TRESIBA®:

- pluma TRESIBA® FlexTouch®
- una aguja NovoFine® o NovoTwist® nueva
- una toallita de alcohol
- un recipiente para objetos punzocortantes para desechar las plumas y agujas usadas. **Consulte "Después de la inyección" al final de estas instrucciones.**

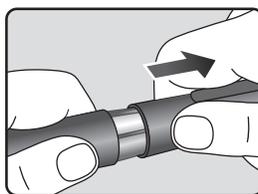
Preparación de la pluma TRESIBA® FlexTouch®:

- Lávese las manos con agua y jabón.
- Antes de comenzar a preparar la inyección, revise la etiqueta de la pluma TRESIBA® FlexTouch® para asegurarse de que va a usar el tipo correcto de insulina. Esto es especialmente importante si usa más de 1 tipo de insulina.
- TRESIBA® debe estar transparente e incolora. No use TRESIBA® si está turbia o tiene color.
- No use TRESIBA® después de la fecha de vencimiento impresa en la etiqueta o si pasaron 56 días desde el momento en que comenzó a usar la pluma.
- Use siempre una aguja nueva para cada inyección a fin de garantizar la esterilidad y evitar que la aguja se obstruya. No comparta agujas con otra persona ni las reutilice. Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.



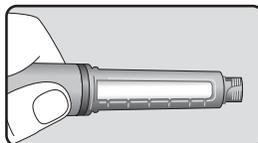
Paso 1:

- Retire la tapa de la pluma en línea recta (vea la Figura B).



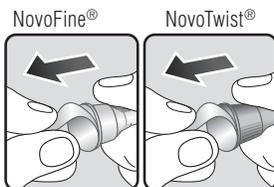
Paso 2:

- Revise el líquido de la pluma (vea la Figura C). TRESIBA® debe estar transparente e incolora. No la use si está turbia o tiene color.



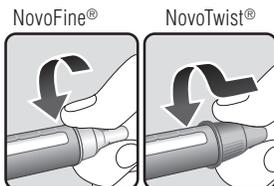
Paso 3:

- Seleccione una aguja nueva.
- Retire la lengüeta de papel de la tapa exterior de la aguja (vea la Figura D).



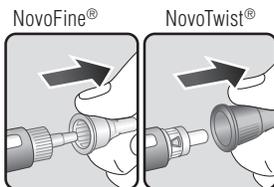
Paso 4:

- Inserte la aguja tapada directamente en la pluma y gire la aguja hasta que quede firme (vea la Figura E).



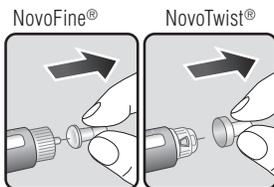
Paso 5:

- Retire la tapa exterior de la aguja. No la deseche (vea la Figura F).



Paso 6:

- Retire la tapa interior de la aguja y tírela (vea la Figura G).



Purgado de la pluma TRESIBA® FlexTouch®:

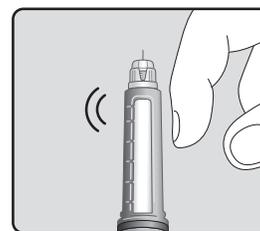
Paso 7:

- Gire el selector de dosis para seleccionar 2 unidades (vea la Figura H).



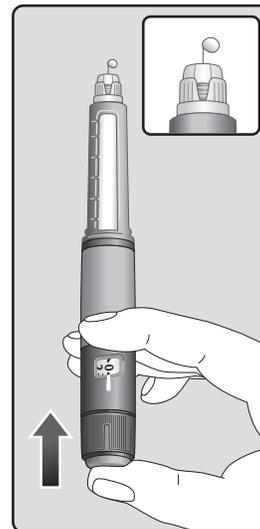
Paso 8:

- Sujete la pluma con la aguja apuntando hacia arriba. Golpee suavemente la parte superior de la pluma algunas veces para permitir que las burbujas de aire suban hasta la parte superior (vea la Figura I).



Paso 9:

- Sujete la pluma con la aguja apuntando hacia arriba. Presione y sostenga el botón de dosis hasta que el contador de dosis muestre "0". El "0" debe quedar alineado con el indicador de dosis.
- Se debe ver una gota de insulina en la punta de la aguja (vea la Figura J).
 - Si **no** ve una gota de insulina, repita los pasos 7 a 9, no más de 6 veces.
 - Si **aun así no** ve una gota de insulina, cambie la aguja y repita los pasos 7 a 9.



Selección de la dosis:

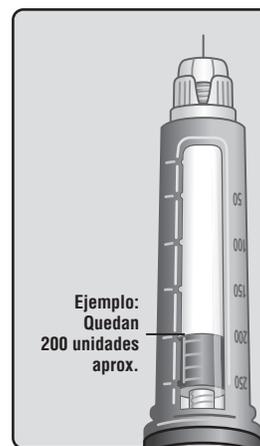
Paso 10:

La pluma TRESIBA® FlexTouch® de 100 unidades/ml ha sido diseñada para administrar la cantidad de unidades de insulina que le recetó su proveedor de atención médica. **No haga ninguna conversión de dosis.**

- Verifique que el selector de dosis esté en 0.
- Gire el selector de dosis para seleccionar el número de unidades que necesita inyectar. El indicador de dosis debe quedar alineado con su dosis (vea la Figura K).

- Si selecciona una dosis incorrecta, puede girar el selector de dosis hacia adelante o hacia atrás para seleccionar la dosis correcta.
- Los números pares aparecen impresos en el dial.
- Los números impares se muestran como líneas.

- La escala de insulina de la pluma TRESIBA® FlexTouch® le mostrará cuánta insulina queda en la pluma (vea la Figura L).



• Para ver cuánta insulina queda en la pluma TRESIBA® FlexTouch®:

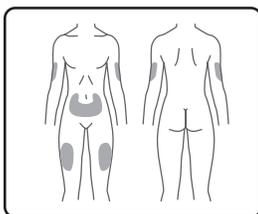
- Gire el selector de dosis hasta que se detenga. El contador de dosis se alineará con la cantidad de unidades de insulina que quedan en la pluma. Si el contador de dosis muestra 80, quedan **al menos 80** unidades en la pluma.
- Si el contador de dosis muestra **menos de 80**, el número que se muestra en el contador de dosis es la cantidad de unidades que quedan en la pluma.

Aplicación de la inyección:

- Inyecte su dosis de TRESIBA® exactamente como se lo mostró su proveedor de atención médica. Su proveedor de atención médica debe informarle si tiene que pellizcar la piel antes de aplicar la inyección.
- TRESIBA® puede inyectarse debajo de la piel (vía subcutánea) de la parte superior de las piernas (muslos), la parte superior de los brazos o el área del estómago (abdomen).
- Cambie (rote) los lugares de inyección dentro de la zona que elija para cada dosis a fin de reducir el riesgo de tener lipodistrofia (huecos en la piel o piel engrosada) y amiloidosis cutánea localizada (piel con bultos) en los lugares de inyección. **No** use el mismo lugar de inyección para todas las inyecciones. **No** se inyecte en lugares en los que la piel tenga huecos, esté engrosada o tenga bultos. **No** se inyecte en lugares en los que la piel esté sensible, amoratada, escamosa o dura, o en lugares con cicatrices o piel dañada.

Paso 11:

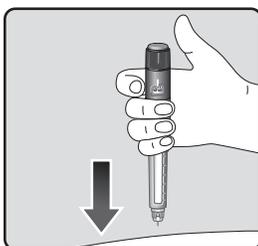
- Elija el lugar de inyección (muslos, parte superior de los brazos o abdomen) y limpie la piel con una toallita de alcohol (vea la Figura M). Deje secar el lugar de la inyección antes de inyectarse la dosis.



(Figura M)

Paso 12:

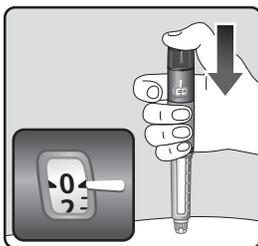
- **Inserte la aguja en la piel** (vea la Figura N).
- **Compruebe que puede ver el contador de dosis.** **No** lo tape con los dedos, ya que esto podría detener la inyección.



(Figura N)

Paso 13:

- **Presione y mantenga presionado el botón dosificador hasta que el contador de dosis indique "0"** (vea la Figura O).
- El "0" debe quedar alineado con el indicador de dosis. Luego, puede escuchar o sentir un clic.



(Figura O)

- **Mantenga la aguja bajo la piel después de que el contador de dosis haya vuelto a "0", y cuente lentamente hasta 6** (vea la Figura P).

- **Cuando el contador de dosis regrese a "0", no recibirá la dosis completa hasta 6 segundos después.**
- **Si retira la aguja antes de contar hasta 6, quizá vea salir un chorro de insulina de la punta de la aguja.**

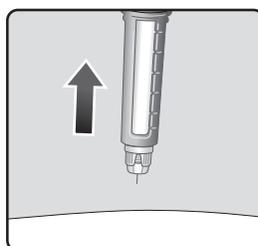
- **Si observa que sale un chorro de insulina de la punta de la aguja, no recibirá la dosis completa. Si esto sucede, debe controlar sus niveles de azúcar en sangre con más frecuencia porque es posible que necesite más insulina.**



(Figura P)

Paso 14:

- **Retire la aguja de la piel** (vea la Figura Q).
- Si observa sangre después de retirar la aguja de la piel, presione suavemente el lugar de inyección con un trozo de gasa o una toallita de alcohol. **No** frote la zona.



(Figura Q)

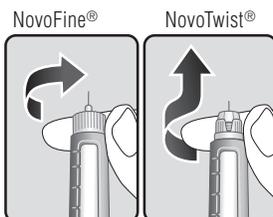
Paso 15:

- **Retire cuidadosamente la aguja de la pluma y deséchela** (vea la Figura R).

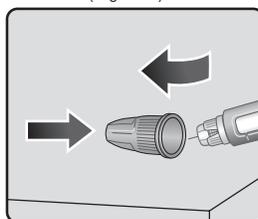
- **No** vuelva a tapar la aguja. Si vuelve a tapar la aguja, podría pincharse con ella.

- Si **no** tiene un recipiente para objetos punzocortantes, deslice cuidadosamente la aguja dentro de la tapa exterior de la aguja (vea la Figura S). Retire la aguja con mucho cuidado y deséchela lo antes posible.

- **No** guarde la pluma con la aguja puesta. Guardarla sin la aguja puesta ayuda a evitar fugas, que la aguja se obstruya y que ingrese aire en la pluma.



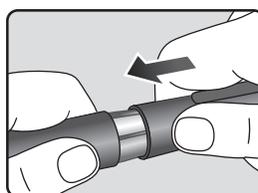
(Figura R)



(Figura S)

Paso 16:

- Vuelva a colocar la tapa a la pluma presionándola en línea recta (vea la Figura T).



(Figura T)

Después de la inyección:

- La pluma TRESIBA® FlexTouch® usada puede desecharse en la basura doméstica después de haberle retirado la aguja.
- Coloque las agujas usadas en un recipiente para desechos objetos punzocortantes aprobado por la FDA inmediatamente después de su uso. **No** deseché (tire) agujas sueltas en el contenedor de basura doméstica.
- Si **no** tiene un recipiente para desechos objetos punzocortantes aprobado por la FDA, puede usar un recipiente doméstico:
 - hecho de plástico resistente
 - que se pueda cerrar con una tapa resistente a los pinchazos, que calce bien, sin que los objetos punzocortantes puedan salirse
 - que quede en posición vertical y estable durante el uso
 - resistente a filtraciones
 - etiquetado adecuadamente para advertir que hay desechos peligrosos dentro del recipiente
- Cuando el recipiente para desechos objetos punzocortantes esté casi lleno, deberá seguir las pautas de su comunidad sobre la manera correcta de desechos el recipiente para objetos cortopunzantes. Puede haber leyes estatales o locales sobre cómo debe desechos las agujas y jeringas usadas. **No** reutilice agujas ni jeringas, ni las comparta con otra persona. Para obtener más información sobre la eliminación segura de objetos punzocortantes, y para obtener información específica sobre la eliminación de objetos punzocortantes en el estado en el que vive, visite el sitio web de la FDA en: <http://www.fda.gov/safesharpsdisposal>.
- **No** deseché el recipiente para objetos punzocortantes usado en la basura doméstica, a menos que las pautas locales lo permitan. **No** recicle el recipiente para objetos punzocortantes usado.

¿Cómo debo almacenar mi pluma TRESIBA® FlexTouch®?

Antes del uso:

- Conserve sus plumas TRESIBA® FlexTouch® sin usar en el refrigerador entre 36 °F y 46 °F (2 °C y 8 °C).
- **No** congele TRESIBA®. **No** use TRESIBA® si se ha congelado.
- Las plumas sin usar pueden utilizarse hasta la fecha de vencimiento impresa en la etiqueta si se conservan en el refrigerador.

Pluma en uso:

- Guarde la pluma que esté usando actualmente en el refrigerador a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (2 °C y 8 °C) o manténgala a temperatura ambiente hasta 86 °F (30 °C).
- Mantenga TRESIBA® alejada del calor y la luz.
- La pluma TRESIBA® FlexTouch® que esté usando debe desecharse después de 56 días si se mantiene refrigerada o a temperatura ambiente, incluso si aún le queda insulina y no ha pasado la fecha de vencimiento.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de TRESIBA®.

- **Mantenga las plumas TRESIBA® FlexTouch® y las agujas fuera del alcance de los niños.**
- **Siempre** use una nueva aguja para cada inyección.
- **No** comparta las plumas TRESIBA® FlexTouch® ni las agujas con otras personas. Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.

Estas instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Fabricado por: Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536
Número de licencia en los EE. UU. 1261

Revisado: 07/2022

Para obtener más información, visite www.TRESIBA.com

© 2015–2022 Novo Nordisk
US22TSM00192 Noviembre de 2022



INSTRUCCIONES DE USO

TRESIBA® (tre-SI-bah) (insulin degludec) injection, para uso subcutáneo, vial con dosis múltiples de 10 ml (100 unidades/ml, U-100)

Lea estas Instrucciones de uso antes de empezar a usar TRESIBA® y cada vez que obtenga una reposición. Puede haber información nueva. Esta información no sustituye hablar con su proveedor de atención médica acerca de su afección médica o su tratamiento.

No se recomienda el uso del vial por parte de personas ciegas o con problemas de visión sin la ayuda de una persona capacitada en el uso adecuado del producto y de la jeringa con insulina.

No reutilice las jeringas ni las agujas, ni las comparta con otras personas. Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.

Suministros que necesitará para administrar la inyección de TRESIBA®:

- un vial de 10 ml de TRESIBA®
- una jeringa y aguja para insulina U-100
- 2 toallitas de alcohol
- 1 recipiente para objetos punzocortantes, para desechar las jeringas y agujas usadas. Consulte "Eliminación de las agujas y jeringas usadas" al final de estas instrucciones.

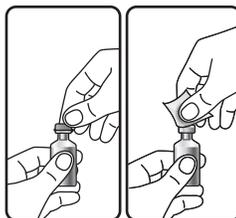


Preparación de su dosis de TRESIBA®:

- **No** haga girar ni agite el vial de TRESIBA®. Agitar el vial de TRESIBA® inmediatamente antes de que la dosis se extraiga con la jeringa puede provocar burbujas o espuma. Esto puede hacer que extraiga la dosis incorrecta de insulina.
- La tapa de seguridad no debe estar floja ni dañada antes del primer uso. **No** use el producto si la tapa de seguridad está floja o dañada antes de usar TRESIBA® por primera vez.
- Lávese las manos con agua y jabón.
- **Antes de comenzar a preparar la inyección, revise la etiqueta de TRESIBA® para asegurarse de que va a usar el tipo correcto de insulina. Esto es especialmente importante si usa más de 1 tipo de insulina.**
- Verifique que el vial de TRESIBA® no tenga grietas o daños. **No** use el vial de TRESIBA® si tiene grietas o daños.
- TRESIBA® debe estar transparente e incolora. **No** use TRESIBA® si está espesa, turbia o tiene color.
- **No** use TRESIBA® después de la fecha de vencimiento impresa en la etiqueta o si pasaron 56 días desde el momento en que comenzó a usar el vial de TRESIBA®.



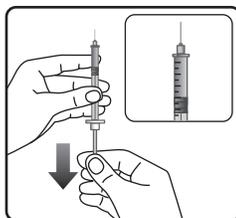
Paso 1: Quite la tapa de seguridad (vea la Figura A).



(Figura A Figura B)

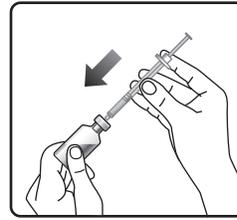
Paso 2: Limpie el tapón de goma con una toallita de alcohol (vea la Figura B).

Paso 3: Sujete la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba. Tire del émbolo hacia abajo hasta que la punta del émbolo llegue a la línea correspondiente a la cantidad de unidades de la dosis que le recetó su proveedor de atención médica (vea la Figura C).



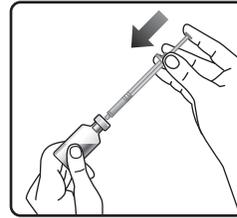
(Figura C)

Paso 4: Inserte la aguja a través del tapón de goma del vial de TRESIBA® (vea la Figura D).



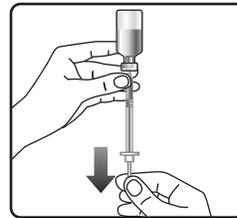
(Figura D)

Paso 5: Empuje el émbolo completamente hacia adentro. Esto introduce aire en el vial de TRESIBA® (vea la Figura E).



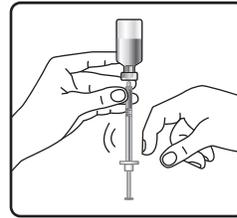
(Figura E)

Paso 6: Voltee el vial y la jeringa de TRESIBA® hacia abajo y tire lentamente del émbolo hacia abajo hasta que la punta del émbolo pase algunas unidades de la línea correspondiente a su dosis (vea la Figura F).



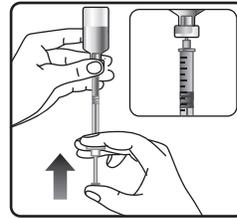
(Figura F)

Si hay burbujas de aire, golpee suavemente la jeringa algunas veces para permitir que las burbujas de aire suban a la parte superior (vea la Figura G).



(Figura G)

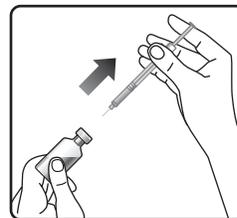
Paso 7: Empuje lentamente el émbolo hacia arriba hasta que la punta del émbolo llegue a la línea de la dosis de TRESIBA® que le recetaron (vea la Figura H).



(Figura H)

Paso 8: Revise la jeringa para asegurarse de que tiene la dosis correcta de TRESIBA®.

Paso 9: Retire la jeringa del tapón de goma del vial de TRESIBA® (vea la Figura I).



(Figura I)

Administración de la inyección de TRESIBA®:

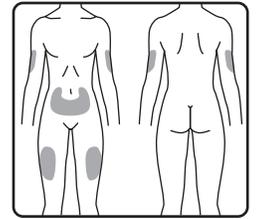
- Inyecte su dosis de TRESIBA® exactamente como se lo mostró su proveedor de atención médica. Su proveedor de atención médica debe informarle si tiene que pellizcar la piel antes de aplicar la inyección.

- TRESIBA® puede inyectarse debajo de la piel (vía subcutánea) de la parte superior de las piernas (muslos), la parte superior de los brazos o el área del estómago (abdomen). No inyecte TRESIBA® en un músculo.

- Cambie (rote) los lugares de inyección dentro de la zona que elija para cada dosis a fin de reducir el riesgo de tener lipodistrofia (huecos en la piel o piel engrosada) y amiloidosis cutánea localizada (piel con bultos) en los lugares de inyección. **No** use el mismo lugar de inyección para todas las inyecciones. **No** se inyecte en lugares en los que la piel tenga huecos, esté engrosada o tenga bultos. **No** se inyecte en lugares en los que la piel esté sensible, amoratada, escamosa o dura, o en lugares con cicatrices o piel dañada.

- **No** diluya ni mezcle TRESIBA® con ningún otro tipo de insulina o solución.

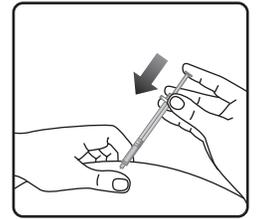
Paso 10: Elija el lugar de inyección (muslos, parte superior de los brazos o abdomen) y limpie la piel con una toallita de alcohol (vea la Figura J)



(Figura J)

Deje secar el lugar de la inyección antes de inyectarse la dosis.

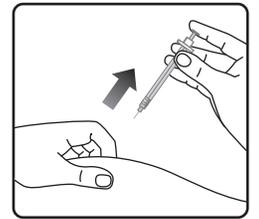
Paso 11: Inserte la aguja en la piel. Presione el émbolo hacia abajo para inyectarse la dosis (vea la Figura K).



(Figura K)

Asegúrese de haber inyectado toda la insulina de la jeringa.

Paso 12: Retire la aguja de la piel. Después de la inyección, es posible que vea una gota de TRESIBA® en la punta de la aguja.



(Figura L)

Esto es normal y no afecta la dosis que acaba de recibir (vea la Figura L).

- Si observa sangre después de retirar la aguja de la piel, presione suavemente el lugar de inyección con un trozo de gasa o una toallita de alcohol. **No** frote la zona.

Después de la inyección:

- **No** vuelva a tapar la aguja. Si vuelve a tapar la aguja, podría pincharse con ella.

Eliminación de las agujas y jeringas usadas:

Coloque las agujas y jeringas de insulina usadas en un recipiente para desechar objetos punzocortantes aprobado por la FDA inmediatamente después de su uso. No deseche (tire) agujas y jeringas sueltas en el contenedor de basura doméstica.

Si no tiene un recipiente para desechar objetos punzocortantes aprobado por la FDA, puede usar un recipiente doméstico:

- hecho de plástico resistente
- que se pueda cerrar con una tapa resistente a los pinchazos, que calce bien, sin que los objetos punzocortantes puedan salirse
- que quede en posición vertical y estable durante el uso
- resistente a filtraciones
- etiquetado adecuadamente para advertir que hay desechos peligrosos dentro del recipiente

- Cuando el recipiente para desechar objetos punzocortantes esté casi lleno, deberá seguir las pautas de su comunidad sobre la manera correcta de desechar el recipiente para objetos cortopunzantes. Puede haber leyes estatales o locales sobre cómo debe desechar las agujas y jeringas usadas. No reutilice agujas ni jeringas, ni las comparta con otra persona.

Para obtener más información sobre la eliminación segura de objetos punzocortantes, y para obtener información específica sobre la eliminación de objetos punzocortantes en el estado en el que vive, visite el sitio web de la FDA en: <http://www.fda.gov/safesharpsdisposal>.

- No deseche el recipiente para objetos punzocortantes usado en la basura doméstica, a menos que las pautas locales lo permitan. No recicle el recipiente para objetos punzocortantes usado.

¿Cómo debo almacenar TRESIBA®?

Antes del uso:

- Almacene los viales de TRESIBA® sin abrir en el refrigerador a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (entre 2 °C y 8 °C) en la caja original para protegerlos de la luz.
- **No** congele TRESIBA®. **No** use TRESIBA® si se ha congelado.
- Los viales de TRESIBA® sin usar pueden utilizarse hasta la fecha de vencimiento impresa en la etiqueta si se conservan en el refrigerador.
- Después de 56 días, deseche los viales de TRESIBA® que se hayan conservado a temperatura ambiente (hasta 86 °F [30 °C]).

Vial en uso:

- Almacene el vial de TRESIBA® que está usando actualmente en el refrigerador a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (entre 2 °C y 8 °C) o manténgalo a temperatura ambiente hasta 86 °F (30 °C) en la caja original para protegerlo de la luz.
- Mantenga TRESIBA® alejado del calor y la luz directos.
- El vial de TRESIBA® que esté usando debe desecharse después de 56 días, incluso si todavía le queda insulina y no ha pasado la fecha de vencimiento.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de TRESIBA®

- **Mantenga los viales de TRESIBA®, las jeringas y las agujas fuera del alcance de los niños.**
- **Use siempre** una jeringa y aguja nuevas para cada inyección, a fin de ayudar a garantizar la esterilidad y evitar que las agujas se obstruyan.
- **No** reutilice sus agujas ni jeringas, ni las comparta con otras personas. Puede contagiar una infección grave a otra persona o se la pueden contagiar a usted.

Estas instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Fabricado por: Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536
Número de licencia en los EE. UU. 1261

Novo Nordisk® y TRESIBA® son marcas comerciales registradas de Novo Nordisk A/S.

Información de la patente: <http://novonordisk-us.com/products/product-patents.html>

Para obtener información, comuníquese con:
Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, Nueva Jersey 08536
1-800-727-6500 (Se habla español)
www.novonordisk-us.com

Revisado: 07/2022

© 2015-2022 Novo Nordisk
US22TSM00192 Noviembre de 2022

