1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tresiba 100 unidades/ml FlexTouch solución inyectable en pluma precargada
Tresiba 200 unidades/ml FlexTouch solución inyectable en pluma precargada
Tresiba 100 unidades/ml FlexPen solución inyectable en pluma precargada
Tresiba 100 unidades/ml Penfill solución inyectable en cartucho

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tresiba 100 unidades/ml FlexTouch solución inyectable en pluma precargada
Una pluma precargada contiene 300 unidades de insulina degludec en 3 ml de solución.
1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec* (equivalentes a 3,66 mg de insulina degludec).

Tresiba 200 unidades/ml FlexTouch solución inyectable en pluma precargada
Una pluma precargada contiene 600 unidades de insulina degludec en 3 ml de solución.
1 ml de solución contiene 200 unidades de insulina degludec* (equivalentes a 7,32 mg de insulina degludec).

Tresiba 100 unidades/ml FlexPen solución inyectable en pluma precargada
Una pluma precargada contiene 300 unidades de insulina degludec en 3 ml de solución.
1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec* (equivalentes a 3,66 mg de insulina degludec).

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

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tresiba 100 unidades/ml FlexTouch solución inyectable en pluma precargada
Solución inyectable

Tresiba 200 unidades/ml FlexTouch solución inyectable en pluma precargada
Solución inyectable

Tresiba 100 unidades/ml FlexPen solución inyectable en pluma precargada
Solución inyectable

Tresiba 100 unidades/ml Penfill solución inyectable en cartucho
Solución inyectable

Solución transparente, incolora y neutra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

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

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

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

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

Tresiba 100 unidades/ml y Tresiba 200 unidades/ml FlexTouch solución inyectable en pluma precargada
Tresiba está disponible en dos concentraciones. En ambas, la dosis necesaria se selecciona en unidades. Los incrementos de dosis, sin embargo, son distintos para cada concentración del medicamento.
- Con Tresiba 100 unidades/ml se puede administrar una dosis de 1–80 unidades por inyección, en incrementos de 1 unidad.
- Con Tresiba 200 unidades/ml se puede administrar una dosis de 2–160 unidades por inyección, en incrementos de 2 unidades. La dosis se proporciona en la mitad del volumen de las insulinas basales de 100 unidades/ml.

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

Tresiba 100 unidades/ml FlexPen solución inyectable en pluma precargada
- Con Tresiba 100 unidades/ml se puede administrar una dosis de 1–60 unidades por inyección, en incrementos de 1 unidad.

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

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

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

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Tresiba debe administrarse una vez al día en combinación con una insulina de acción rápida y requiere posteriores ajustes individuales en la dosis.

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

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

Se debe considerar una reducción de la dosis del 20% en base a la dosis de insulina basal previa seguida de ajustes de dosis individuales cuando:
- se cambia a Tresiba desde insulina basal dos veces al día
- se cambia a Tresiba desde insulina glargina (300 unidades/ml)

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

Uso de Tresiba en combinación con agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Cuando se añade Tresiba a agonistas del receptor de GLP-1, la dosis inicial diaria recomendada es de 10 unidades, seguida de ajustes individuales en la dosis.

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

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

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

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

Forma de administración
Solo se debe administrar por vía subcutánea.

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

Tresiba se administra por vía subcutánea mediante inyección en el muslo, la zona superior del brazo o la pared abdominal. Siempre se debe rotar el punto de inyección dentro de la misma zona para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (ver secciones 4.4 y 4.8).

Se debe instruir a los pacientes para utilizar siempre una aguja nueva. La reutilización de las agujas de las plumas de insulina incrementa el riesgo de bloqueo de las mismas, lo que puede dar lugar a infradosificación o sobredosificación. En el caso de bloqueo de las agujas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en las instrucciones de uso que acompañan al prospecto (ver sección 6.6).

Tresiba 100 unidades/ml y Tresiba 200 unidades/ml FlexTouch solución inyectable en pluma precargada
Tresiba viene en una pluma precargada diseñada para ser utilizada con las agujas NovoFine o NovoTwist.
– La pluma precargada con 100 unidades/ml administra 1–80 unidades en incrementos de 1 unidad.
– La pluma precargada con 200 unidades/ml administra 2–160 unidades en incrementos de 2 unidades.

Tresiba 100 unidades/ml Penfill solución inyectable en cartucho
Tresiba viene en un cartucho diseñado para ser utilizado con sistemas de administración de insulina de Novo Nordisk y con las agujas NovoFine o NovoTwist.

Tresiba 100 unidades/ml FlexPen solución inyectable en pluma precargada
Tresiba viene en una pluma precargada diseñada para ser utilizada con las agujas NovoFine o NovoTwist. Tresiba FlexPen administra 1-60 unidades en incrementos de 1 unidad.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipoglucemia
La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir una hipoglucemia.

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

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

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

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

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

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección de una zona afectada a una no afectada, y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas.

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

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

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

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

Para evitar errores de dosificación y posibles sobredosis, los pacientes y los profesionales sanitarios no deben usar nunca una jeringa para extraer el medicamento del cartucho de la pluma precargada.
En el caso de bloqueo de las agujas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en las instrucciones de uso que acompañan al prospecto (ver sección 6.6).

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

Contenido de sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se sabe que ciertos medicamentos interaccionan con el metabolismo de la glucosa.

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

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

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Se ha investigado el uso de Tresiba en mujeres embarazadas con diabetes en un ensayo clínico intervencional (ver sección 5.1). Una cantidad moderada de datos de ensayos clínicos y posautorización en mujeres embarazadas (más de 400 resultados de embarazos) no muestran malformaciones o toxicidad fetal/neonatal. Los estudios sobre reproducción animal no han revelado diferencia alguna entre la insulina degludec y la insulina humana por lo que respecta a la embriotoxicidad y la teratogenicidad.

Se puede considerar el uso de Tresiba durante el embarazo en caso de necesidad clínica.

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

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

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

4.8 Reacciones adversas

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

Tabla de efectos adversos
Los efectos adversos descritos a continuación están basados en los datos de los ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad Urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Lipodistrofia
	Frecuencia no conocida	Amiloidosis cutánea†
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección
	Poco frecuentes	Edema periférico

† RAM de fuentes poscomercialización

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

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

Hipoglucemia
Puede aparecer hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Pueden producirse lipodistrofia (incluidas lipohipertrofia y lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas

reacciones (ver sección 4.4).

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

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

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

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

4.9 Sobredosis

No se puede definir una sobredosis específica para la insulina. Sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en fases secuenciales si el paciente recibe una dosis de insulina superior a sus requerimientos:

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos utilizados en diabetes. Insulinas y análogos de acción prolongada para inyección, código ATC: A10AE06.

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

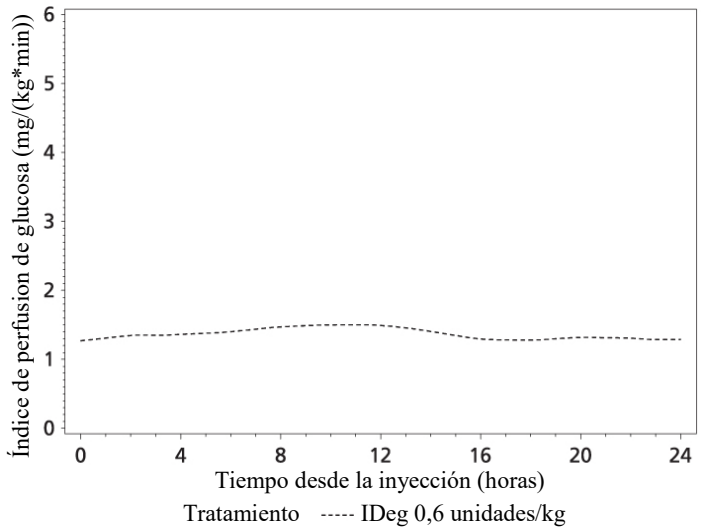


Figura 1 Perfil del índice de perfusión de glucosa, estado estacionario suavizado - Perfil medio 0-24 horas - IDeg 100 unidades/ml 0,6 unidades/kg - Ensayo 1987

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

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

La variabilidad día a día, expresada como coeficiente de variación, en el efecto hipoglucemiente durante un intervalo de dosificación de 0-24 horas en estado estacionario ($AUC_{GIR,\tau,SS}$) es de un 20% para la insulina degludec, lo que es significativamente menor que con la insulina glargina (100 unidades/ml).

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

El efecto hipoglucemiante total es comparable para Tresiba 100 unidades/ml y 200 unidades/ml tras la administración de la misma dosis de los dos productos.

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

Eficacia clínica y seguridad

Se realizaron 11 ensayos clínicos multinacionales de 26 o 52 semanas de duración como ensayos "treat-to-target", aleatorizados, controlados, paralelos y abiertos en los que se administró Tresiba a 4.275 pacientes (1.102 con diabetes mellitus tipo 1 y 3.173 con diabetes mellitus tipo 2).

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

insulinas, respecto a la sitagliptina, Tresiba fue significativamente superior desde el punto de vista estadístico en la reducción de HbA_{1c} (tabla 4).

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

Tabla 1 Resultados del metaanálisis de hipoglucemia

	Hipoglucemia confirmada[a]	
Índice de riesgo estimado (insulina degludec/insulina glargina)	Total	Nocturna
Diabetes mellitus tipo 1 + tipo 2 (combinadas)	0,91*	0,74*
Periodo de mantenimiento [b]	0,84*	0,68*
Pacientes geriátricos ≥65 años	0,82	0,65*
Diabetes mellitus tipo 1	1,10	0,83
Periodo de mantenimiento [b]	1,02	0,75*
Diabetes mellitus tipo 2	0,83*	0,68*
Periodo de mantenimiento [b]	0,75*	0,62*
Terapia solo basal en pacientes sin tratamiento previo de insulina	0,83*	0,64*

*Estadísticamente significativo [a] La hipoglucemia confirmada se definió como los episodios confirmados por una glucosa en plasma <3,1 mmol/l o por la necesidad del paciente de asistencia de terceras personas. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m. [b] Episodios desde la semana 16.

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

Tabla 2 Resultados de los ensayos clínicos abiertos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

	52 semanas de tratamiento		26 semanas de tratamiento	
	Tresiba[1]	**Insulina glargina (100 unidades/ml)[1]**	**Tresiba[1]**	**Insulina detemir[1]**
N	**472**	**157**	**302**	**153**
HbA_{1c} (%)				
Final del ensayo	7,3	7,3	7,3	7,3
Cambio medio	-0,40	-0,39	-0,73	-0,65
	Diferencia: -0,01 [-0,14; 0,11]		*Diferencia: -0,09[-0,23; 0,05]*	
GPA (mmol/l)				
Final del ensayo	7,8	8,3	7,3	8,9
Cambio medio	-1,27	-1,39	-2,60	-0,62
	Diferencia: -0,33 [-1,03; 0,36]		*Diferencia: -1,66 [-2,37; -0,95]*	
Índice de hipoglucemia (por paciente y año de exposición)				
Grave	0,21	0,16	0,31	0,39
Confirmada[2]	42,54	40,18	45,83	45,69
	Índice: 1,07 [0,89; 1,28]		*Índice: 0,98 [0,80; 1,20]*	
Nocturna confirmada[2]	4,41	5,86	4,14	5,93
	Índice: 0,75 [0,59; 0,96]		*Índice: 0,66 [0,49; 0,88]*	

[1] En una pauta diaria + insulina aspart para cubrir las necesidades de insulina durante las comidas
[2] La hipoglucemia confirmada se definió como los episodios confirmados por una glucosa en plasma <3,1 mmol/l o por la necesidad del paciente de asistencia de terceras personas. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m.

Tabla 3 Resultados de los ensayos clínicos abiertos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento previo de insulina (inicio de insulina)

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

[1] Una pauta diaria + metformina ± inhibidor de DPP-4

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

Tabla 4 Resultados de los ensayos clínicos abiertos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: izquierda – pacientes en tratamiento previo de insulina, derecha – pacientes sin tratamiento previo de insulina

	52 semanas de tratamiento		26 semanas de tratamiento	
	Tresiba[1]	**Insulina glargina (100 unidades/ml)[1]**	**Tresiba[2]**	**Sitagliptina[2]**
N	**744**	**248**	**225**	**222**
HbA_{1c} (%)				
Final del ensayo	7,1	7,1	7,2	7,7
Cambio medio	-1,17	-1,29	-1,56	-1,22
	Diferencia: 0,08 [-0,05; 0,21]		*Diferencia: -0,43 [-0,61; -0,24]*	
GPA (mmol/l)				
Final del ensayo	6,8	7,1	6,2	8,5
Cambio medio	-2,44	-2,14	-3,22	-1,39
	Diferencia: -0,29 [-0,65; 0,06]		*Diferencia: -2,17 [-2,59; -1,74]*	
Índice de hipoglucemia (por paciente y año de exposición)				
Hipoglucemia grave	0,06	0,05	0,01	0
Confirmada[3]	11,09	13,63	3,07	1,26
	Índice: 0,82 [0,69; 0,99]		*Índice: 3,81 [2,40; 6,05]*	
Nocturna confirmada[3]	1,39	1,84	0,52	0,30
	Índice: 0,75 [0,58; 0,99]		*Índice: 1,93 [0,90; 4,10]*	

[1] Una pauta diaria + insulina aspart para cubrir las necesidades de insulina durante las comidas ± metformina ± pioglitazona

[2] Una pauta diaria ± metformina SU/glinida ± pioglitazona

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

Tabla 5 Resultados de un ensayo clínico abierto con horario de administración flexible de Tresiba en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

	26 semanas de tratamiento		
	Tresiba[1]	**Tresiba Flex[2]**	**Insulina glargina (100 unidades/ml)[3]**

N	**228**	**229**	**230**
HbA1c (%)			
Final del ensayo	7,3	7,2	7,1
Cambio medio	-1,07	-1,28	-1,26
	Diferencia: -0,13 [-0,29; 0,03][5]	*Diferencia: 0,04 [-0,12; 0,20]*	
GPA (mmol/l)			
Final del ensayo	5,8	5,8	6,2
Cambio medio desde valor inicial	-2,91	-3,15	-2,78
	Diferencia: -0,05 [-0,45; 0,35][5]	*Diferencia: -0,42 [-0,82; -0,02]*	
Índice de hipoglucemia (por paciente y año de exposición)			
Grave	0,02	0,02	0,02
Confirmada[4]	3,63	3,64	3,48
	Índice: 1,10 [0,79; 1,52][6]	*Índice: 1,03 [0,75; 1,40]*	
Nocturna confirmada[4]	0,56	0,63	0,75
	Índice: 1,18 [0,66; 2,12][6]	*Índice: 0,77 [0,44; 1,35]*	

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

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

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

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

[5] La diferencia es para Tresiba Flex – Tresiba

[6] El índice es para Tresiba Flex/Tresiba.

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

Además, se realizaron dos ensayos clínicos "treat-to-target" de 64 semanas de duración, controlados, doble ciegos, aleatorizados y cruzados, en pacientes con al menos un factor de riesgo para hipoglucemia y con diabetes mellitus tipo 1 (501 pacientes) o diabetes mellitus tipo 2 (721 pacientes). Los pacientes fueron asignados al azar a Tresiba o insulina glargina (100 unidades/ml) y seguidamente se cruzaron. Los ensayos evaluaban el índice de hipoglucemia con el tratamiento con Tresiba comparado con insulina glargina (100 unidades/ml) (ver tabla 6).

Tabla 6 Resultados de ensayos clínicos doble ciego, cruzados en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2

	Diabetes mellitus tipo 1		**Diabetes mellitus tipo 2**	
	Tresiba[1]	**Insulina glargina (100 unidades/ml)[1]**	**Tresiba[2]**	**Insulina glargina (100 unidades/ml)[2]**
N	**501**		**721**	
HbA_{1c} (%)				
Valor inicial	7,6		7,6	
Final del tratamiento	6,9	6,9	7,1	7,0
GPA (mmol/L)				
Valor inicial	9,4		7,6	

Final del tratamiento	7,5	8,4	6,0	6,1
Índice de hipoglucemia grave[3]				
Periodo de mantenimiento[4]	0,69	0,92	0,05	0,09
	Índice: 0,65 [0,48; 0,89]		*Índice: 0,54 [0,21;1,42]*	
Índice de gravedad o hipoglucemia sintomática confirmada por BG[3,5]				
Periodo de mantenimiento[4]	22,01	24,63	1,86	2,65
	Índice: 0,89 [0.85; 0,94]		*Índice: 0,70 [0,61; 0,80]*	
Índice de gravedad o hipoglucemia nocturna sintomática confirmada por BG[3.5]				
Periodo de mantenimiento[4]	2,77	4,29	0,55	0,94
	Índice: 0,64 [0,56; 0,73]		*Índice: 0,58 [0,46; 0,74]*	

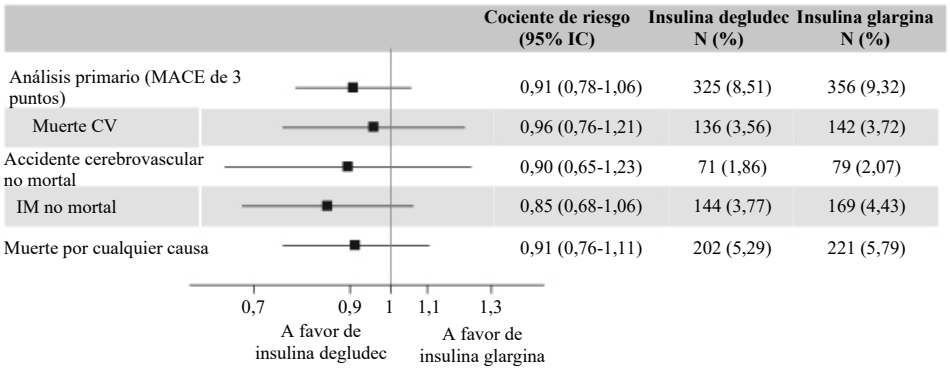
[1] En una pauta diaria + insulina aspart para cubrir las necesidades de insulina durante las comidas
[2] En una pauta diaria ± ADOs (cualquier combinación de metformina, inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4, inhibidor alfa-glucosidasa, tiazolidindionas e inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2)
[3] Por paciente y año de exposición
[4] Episodios desde la semana 16 en cada periodo de tratamiento
[5] La hipoglucemia sintomática confirmada por glucosa en sangre (BG, por sus siglas en inglés) se definió como los episodios confirmados por una glucosa en plasma menor de 3,1 mmol/L, con síntomas compatibles con hipoglucemia. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la media noche y las 6 am

Evaluación cardiovascular

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

La variable primaria fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la aparición del primer acontecimiento adverso cardiovascular importante (MACE, por sus siglas en inglés) de tres componentes definido como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. Se diseñó el ensayo como un ensayo de no inferioridad para excluir un margen de riesgo preespecificado de 1,3 para el cociente de riesgo instantáneo (HR) de MACE que comparaba Tresiba con insulina glargina. Se confirmó la seguridad cardiovascular de Tresiba en comparación con la insulina glargina (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Figura 2).

Los resultados de los análisis de subgrupos (por ejemplo, sexo, duración de la diabetes, grupo de riesgo CV y régimen de insulina anterior) se alinearon con la variable primaria.



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

Figura 2 Diagrama de bosque del análisis de MACE combinados de 3 puntos y de las variables individuales cardiovasculares en DEVOTE

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

Tresiba fue superior en comparación con insulina glargina en términos de una menor tasa de acontecimientos hipoglucémicos graves y una menor proporción de sujetos con hipoglucemia grave. La tasa de hipoglucemia nocturna grave fue significativamente menor para Tresiba en comparación con insulina glargina (Tabla 7).

Tabla 7 Resultados de DEVOTE

	Tresiba[1]	**Insulina glargina (100 unidades/ml)**[1]
N	3.818	3.819
Tasa de hipoglucemia (por 100 paciente/años de observación)		
Grave	3,70	6,25
	Tasa: 0,60 [0,48; 0,76]	
Grave nocturna[2]	0,65	1,40
	Tasa: 0,47 [0,31; 0,73]	
Proporciones de pacientes con hipoglucemia (porcentaje de pacientes)		
Grave	4,9	6,6
	Tasa estimada: 0,73 [0,60; 0,89]	

[1] Además del tratamiento estándar para la diabetes y enfermedad cardiovascular
[2] La hipoglucemia nocturna grave se definió como episodios entre la medianoche y las 6 de la mañana.

Embarazo
Tresiba se ha estudiado en un ensayo clínico abierto, aleatorizado, con control activo, en el que se trató a mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 1 en un régimen de tratamiento de bolo-basal con Tresiba (92 mujeres) o insulina detemir (96 mujeres) como insulina basal, ambas en combinación con insulina asparta como insulina prandial (EXPECT).

Tresiba no fue inferior a la insulina detemir, según los valores de HbA_{1c} en la última visita planificada de HbA_{1c} antes del parto después de 16 semanas de gestación. Además, no se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en cuanto al control de la glucemia (cambio en la HbA_{1c}, GPA y GPP) durante el embarazo.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre Tresiba e insulina detemir con respecto a las variables de la seguridad materna (hipoglucemia, parto prematuro y acontecimientos adversos durante el embarazo). Se notificó preclampsia en 12 sujetos tratados con Tresiba (13,2 %) y en 7 sujetos (7,4 %) que fueron tratados con insulina determir. Se notificaron cesáreas no planificadas en 23 sujetos (25,3 %) tratados con Tresiba y en 15 sujetos (16,0 %) tratados con insulina determir. La mayoría de los acontecimientos adversos notificados en ambos grupos no fueron graves, tuvieron una intensidad leve, la relación con el medicamento del ensayo se consideró poco probable y el desenlace fue "recuperado/resuelto". No se notificaron muertes en los sujetos que fueron aleatorizados en el ensayo.

No se comunicaron muertes perinatales ni neonatales. No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre Tresiba e insulina detemir con respecto a las variables del embarazo (muerte fetal prematura, presencia de anomalías graves, hipoglucemia neonatal, mortalidad perinatal, mortalidad neonatal, macrosomía fetal, talla grande para la edad gestacional y acontecimientos adversos en el lactante durante los 30 días después del nacimiento).

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

- Neonatos y bebés desde el nacimiento hasta menos de 12 meses de edad con diabetes mellitus tipo 1 y niños desde el nacimiento hasta menos de 10 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 sobre la base de que la enfermedad o problema para el que está previsto el medicamento específico no se da en el subconjunto pediátrico especificado (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Se ha estudiado la eficacia y seguridad de Tresiba en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 en un ensayo clínico 1:1 aleatorizado y controlado de 26 semanas (n=350), seguido de un periodo de extensión de 26 semanas (n=280). Los pacientes en el grupo de Tresiba incluyeron 43 niños de 1 a 5 años, 70 niños de 6 a 11 años y 61 adolescentes de 12 a 17 años. Tresiba administrado una vez al día mostró una reducción similar en la HbA_{1c} en la semana 52 y una mayor reducción de la GPA desde el nivel basal frente al comparador, insulina detemir, administrado una o dos veces al día. Esto se logró con dosis diarias de Tresiba un 30% menores en comparación con insulina detemir. Las tasas

(acontecimientos por paciente y año de exposición) de hipoglucemia grave (definición ISPAD; 0,51 frente a 0,33), hipoglucemia confirmada (57,71 frente a 54,05) e hipoglucemia nocturna confirmada (6,03 frente a 7,60), fueron comparables con Tresiba e insulina detemir. En ambos grupos de tratamiento, los niños de 6 a 11 años tuvieron una tasa de hipoglucemia confirmada numéricamente mayor que en los otros grupos de edad. En el grupo de Tresiba, se observó una tasa de hipoglucemia grave numéricamente mayor en niños de 6 a 11 años. La tasa de episodios de hiperglucemia con cetosis fue significativamente menor para Tresiba en comparación con insulina detemir, 0,68 y 1,09 respectivamente. No se identificaron problemas de seguridad con Tresiba con respecto a los acontecimientos adversos y los parámetros de seguridad estándar. El desarrollo de anticuerpos fue escaso y no tuvo impacto clínico. Los datos de eficacia y seguridad para pacientes adolescentes con diabetes mellitus tipo 2 se han extrapolado de los datos de pacientes adolescentes y adultos con diabetes mellitus tipo 1 y pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Los resultados apoyan el uso de Tresiba en pacientes adolescentes con diabetes mellitus tipo 2.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

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

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

Eliminación
La vida media después de la administración subcutánea de Tresiba está determinada por la velocidad de absorción desde el tejido subcutáneo. La vida media de Tresiba es aproximadamente de 25 horas, con independencia de la dosis.

Linealidad
La proporcionalidad de la dosis en la exposición total se observa tras la administración subcutánea dentro del rango de dosis terapéutico. En comparación directa, los requisitos de bioequivalencia se cumplen para Tresiba 100 unidades/ml y Tresiba 200 unidades/ml (basándose en $AUC_{IDeg,\tau,SS}$ y $C_{max,IDeg,SS}$).

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

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

Población pediátrica
Las propiedades farmacocinéticas de la insulina degludec en niños (1-11 años) y adolescentes (12-18 años) en estado estacionario, fueron comparables con las de los adultos con diabetes mellitus tipo 1.

La exposición total tras una sola dosis fue, sin embargo, más alta en niños y adolescentes que en adultos con diabetes mellitus tipo 1.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicerol
Metacresol
Fenol
Acetato de zinc
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con ningún otro.

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

Tresiba no se debe añadir a los fluidos de perfusión.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

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

Tresiba 200 unidades/ml FlexTouch solución inyectable en pluma precargada
Una vez abierto o si se lleva como repuesto, el medicamento se puede conservar durante un máximo de 8 semanas. No conservar a temperatura superior a 30 °C. Se puede conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz.

Tresiba 100 unidades/ml Penfill solución inyectable en cartucho
Una vez abierto o si se lleva como respuesto, el medicamento se puede conservar durante un máximo de 8 semanas. No conservar a temperatura superior a 30 °C. No refrigerar. Conservar los cartuchos en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Tresiba 100 unidades/ml FlexTouch/FlexPen solución inyectable en pluma precargada
Antes del primer uso:

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Mantener alejado del congelador.
Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz.

Tresiba 200 unidades/ml FlexTouch solución inyectable en pluma precargada
Antes del primer uso:
Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Mantener alejado del congelador.
Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz.

Tresiba 100 unidades/ml Penfill solución inyectable en cartucho
Antes del primer uso:
Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Mantener alejado del congelador.
Conservar los cartuchos en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tresiba 100 unidades/ml FlexTouch solución inyectable en pluma precargada
3 ml de solución en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (halobutilo) y una membrana de goma laminada (halobutilo/poliisopreno) contenido en una pluma precargada multidosis desechable de polipropileno.

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Tresiba 200 unidades/ml FlexTouch solución inyectable en pluma precargada
3 ml de solución en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (halobutilo) y una membrana de goma laminada (halobutilo/poliisopreno) contenido en una pluma precargada multidosis desechable de polipropileno.

Tamaños de envase de 1 (con o sin agujas), 2 (sin agujas), 3 (sin agujas), 5 (sin agujas) y envase múltiple con 6 plumas precargadas (2 envases de 3) (sin agujas).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Tresiba 100 unidades/ml Penfill solución inyectable en cartucho
3 ml de solución en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (halobutilo) y una membrana de goma laminada (halobutilo/poliisopreno) contenido en un envase.

Tamaños de envase de 5 y 10 cartuchos.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Tresiba 100 unidades/ml FlexPen solución inyectable en pluma precargada
3 ml de solución en cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (halobutilo) y una membrana de goma laminada (halobutilo/poliisopreno) contenido en una pluma precargada multidosis desechable de polipropileno.

Tamaño de envase de 5 plumas precargadas de 3 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

Si Tresiba se ha congelado, no se debe utilizar.

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

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

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

Para ver instrucciones de uso detalladas, consulte el prospecto.

Tresiba en pluma precargada está disponible en dos dosis. “Tresiba 100 unidades/ml” o “Tresiba 200 unidades/ml” lo cual está claramente indicado en la etiqueta de la pluma y en el cartonaje.

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

Tresiba 200 unidades/ml FlexTouch solución inyectable en pluma precargada
El cartonaje y la etiqueta de Tresiba 200 unidades/ml son verde oscuro con rayas y un recuadro rojo remarcando la dosis.
La pluma precargada está diseñada para ser utilizada con agujas NovoFine/NovoTwist de hasta 8 mm de longitud. Administra 2–160 unidades en incrementos de 2 unidades. Se deben seguir las instrucciones detalladas que acompañan a la pluma precargada.

Tresiba 100 unidades/ml Penfill solución inyectable en cartucho
El cartucho está diseñado para ser utilizado con los sistemas de administración de Novo Nordisk (dispositivos duraderos para uso repetido no incluidos en el envase) y agujas NovoFine/NovoTwist de hasta 8 mm de longitud. Se deben seguir las instrucciones detalladas que acompañan al sistema de administración.

Tresiba 100 unidades/ml FlexPen solución inyectable en pluma precargada
El cartonaje y la etiqueta de Tresiba 100°unidades/ml son verde claro.
La pluma pregargada está diseñada para ser utilizada con agujas NovoFine/NovoTwist de hasta 8 mm de longitud. Administra 1-60°unidades en incrementos de 1°unidad. Se deben seguir las instrucciones detalladas que acompañan a la pluma precargada.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
DK-2880 Bagsvaerd
Dinamarca

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tresiba 100 unidades/ml FlexTouch solución inyectable en pluma precargada
EU/1/12/807/001
EU/1/12/807/002

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

Tresiba 200 unidades/ml FlexTouch solución inyectable en pluma precargada
EU/1/12/807/009
EU/1/12/807/006
EU/1/12/807/010
EU/1/12/807/012
EU/1/12/807/013
EU/1/12/807/015
EU/1/12/807/016

Tresiba 100 unidades/ml FlexPen solución inyectable en pluma precargada
EU/1/12/807/017

Tresiba 100 unidades/ml Penfill solución inyectable en cartucho
EU/1/12/807/007
EU/1/12/807/008

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/enero/2013
Fecha de la última renovación: 21/septiembre/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

Presentación, precio y condiciones de prescripción y financiación: Tresiba 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada. Envase con 5 plumas precargadas de 3 ml de solución inyectable. PVP IVA: 80,33 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida. Cupón precinto con visado de inspección. Tresiba 200 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada. Envase con 3 plumas precargadas de 3 ml de solución inyectable. PVP IVA: 96,41 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida. Cupón precinto con visado de inspección. Tresiba 100 unidades/ml solución inyectable en cartucho. Envase con 5 cartuchos de 3 ml de solución inyectable. PVP IVA: 72,22 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida. Cupón precinto con visado de inspección. Su uso se restringe al tratamiento de pacientes diabeticos tipo 1 y 2 tratados con insulinas y analogos de insulina de accion prolongada que necesitan dos inyecciones basales diarias y que se caracterizan por riesgo relativamente alto de sufrir hipoglucemias.