

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Awikli 700 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 700 unités d'insuline icodec* (équivalent à 26,8 mg d'insuline icodec).

Chaque stylo prérempli contient 700 unités d'insuline icodec dans 1 ml de solution.

Chaque stylo prérempli contient 1 050 unités d'insuline icodec dans 1,5 ml de solution.

Chaque stylo prérempli contient 2 100 unités d'insuline icodec dans 3 ml de solution.

*Produite dans *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli (FlexTouch).

Solution isotonique limpide et incolore avec un pH d'environ 7,4.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du diabète de l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Ce médicament est une insuline basale pour une administration sous-cutanée hebdomadaire. Il est destiné à être administré le même jour de la semaine.

La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline icodec, est exprimée en unités. Une (1) unité d'insuline icodec correspond à 1 unité d'insuline glargine (100 unités/ml), à 1 unité d'insuline détémir, à 1 unité d'insuline dégludec ou à 1 unité internationale d'insuline humaine.

Awikli est disponible en une concentration unique, 700 unités/ml. La dose nécessaire est divisée en unités. Il est possible d'administrer une dose de 10 à 700 unités par injection, par paliers de 10 unités.

Chez les patients diabétiques de type 1, ce médicament doit être associé à un bolus d'insuline afin de couvrir les besoins en insuline lors des repas.

Chez les patients diabétiques de type 2, ce médicament peut être administré seul ou en association avec des antidiabétiques oraux, des agonistes du récepteur du GLP-1 ou une insuline en bolus. Lorsque l'insuline icodec est ajoutée à un traitement par sulfamide, l'arrêt ou la réduction de la dose de sulfamide doivent être envisagés. Voir les rubriques 4.5 et 5.1.

La dose d’Awiqli doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d’optimiser le contrôle glycémique par l’ajustement de la dose d’insuline en fonction de la glycémie à jeun.

En raison de la longue demi-vie de l’insuline icodec, l’ajustement posologique n’est pas recommandé pendant une maladie aiguë ni si les patients modifient à court terme leur niveau d’activité physique ou leur régime alimentaire habituel. Dans ces situations, les patients doivent être invités à consulter leur professionnel de santé pour obtenir des conseils supplémentaires sur les autres ajustements applicables, par ex., la prise de glucose ou les changements apportés aux autres médicaments hypoglycémifiants.

Initiation d’Awiqli

Patients diabétiques de type 2 (naïfs d’insuline)

La dose initiale hebdomadaire recommandée est de 70 unités, suivie par des ajustements posologiques individuels hebdomadaires.

Patients récemment diagnostiqués diabétiques de type 1

La sécurité et l’efficacité d’Awiqli chez les patients diabétiques de type 1 naïfs d’insuline récemment diagnostiqués n’ont pas été établies. Aucune donnée n’est disponible. Voir rubrique 4.4.

Remplacement de l’insuline basale une ou deux fois par jour avec Awiqli dans le diabète de type 2 et de type 1

La première dose hebdomadaire d’Awiqli doit être administrée le lendemain de la dernière dose d’insuline basale une ou deux fois par jour.

Lorsque les patients passent d’une insuline basale une ou deux fois par jour à Awiqli, la dose hebdomadaire recommandée d’Awiqli est la dose basale quotidienne totale multipliée par 7. Pour la première injection uniquement (dose de la semaine 1), une dose supplémentaire unique de 50 % d’Awiqli est recommandée si l’on cherche à atteindre le contrôle de la glycémie plus rapidement chez les patients diabétiques de type 2. Pour les patients diabétiques de type 1, cette dose est toujours recommandée (pour la première injection seulement). Si la dose supplémentaire unique de 50 % d’Awiqli est administrée, la dose de la semaine 1 doit être la dose quotidienne totale d’insuline basale multipliée par 7, puis multipliée par 1,5, arrondie aux 10 unités les plus proches (voir Tableau 1).

La dose supplémentaire unique ne doit pas être ajoutée pour la deuxième injection et pour les injections suivantes (voir rubrique 4.4). La deuxième dose hebdomadaire d’Awiqli correspond à la dose basale quotidienne totale multipliée par 7.

La troisième dose ainsi que les doses hebdomadaires suivantes doivent être basées sur les besoins métaboliques du patient, les résultats de la surveillance glycémique et sur l’objectif de contrôle glycémique, jusqu’à ce que la glycémie plasmatique à jeun souhaitée soit atteinte. L’ajustement de la dose doit se faire sur la base des valeurs d’auto-surveillance de la glycémie à jeun le jour de la titration et les deux jours précédents.

Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et au cours des semaines suivantes. Il pourra être nécessaire d’ajuster les doses et les horaires d’administration des produits d’insuline en bolus ou des autres traitements antidiabétiques concomitants.

Tableau 1 Dose d’Awiqli en remplacement d’une insuline basale une ou deux fois par jour, chez les patients diabétiques de type 2 et de type 1, en cas d’administration initiale (semaine 1) de la dose supplémentaire unique

Dose quotidienne totale antérieure d’insuline basale une ou deux fois par jour (unités)	Dose hebdomadaire recommandée d’Awiqli (unités) ^a	
	Semaine 1 ^b	Semaine 2 ^c
10	110	70
11	120	80
12	130	80
13	140	90
14	150	100
15	160	110
16	170	110
17	180	120
18	190	130
19	200	130
20	210	140
21	220	150
22	230	150
23	240	160
24	250	170
25	260	180
26	270	180
27	280	190
28	290	200
29	300	200
30	320	210
40	420	280
50	530	350
100	1 050 ^d	700

^a toutes les doses sont arrondies à la dizaine d’unités la plus proche

^b 1,5 x dose quotidienne totale antérieure d’insuline basale multipliée par 7. Une dose supplémentaire unique administrée à la semaine 1 est recommandée si l’on cherche à atteindre le contrôle de la glycémie plus rapidement chez les patients diabétiques de type 2. Pour les patients diabétiques de type 1, cette dose est toujours recommandée

^c dose quotidienne totale antérieure d’insuline basale multipliée par 7

^d lorsque la dose requise est supérieure à la dose maximale du stylo prérempli (700 unités), une dose fractionnée avec deux injections peut être nécessaire

Oubli de dose

Si une dose est oubliée, il est recommandé de l’administrer dès que possible.

Patients diabétiques de type 1

Il convient de recommander aux patients diabétiques de type 1 de continuer à prendre leur dose une fois par semaine. Le schéma d’administration hebdomadaire sera alors modifié en fonction du jour de

la semaine où la dose oubliée a été administrée. Il est recommandé de surveiller la glycémie plasmatique à jeun.

Si le jour initial de l'administration hebdomadaire doit être maintenu, l'intervalle entre les doses suivantes peut être prolongé successivement pour obtenir finalement le même jour d'administration.

Patients diabétiques de type 2

Si l'administration a lieu dans les 3 jours suivant la dose oubliée, le patient diabétique de type 2 peut alors reprendre son schéma d'administration hebdomadaire initial. Il est recommandé de surveiller la glycémie plasmatique à jeun.

Si plus de 3 jours se sont écoulés, la dose oubliée doit être administrée dès que possible. Le programme d'administration hebdomadaire sera alors modifié pour le jour de la semaine où la dose oubliée a été administrée. Si le jour initial de l'administration hebdomadaire doit être maintenu, l'intervalle entre les doses suivantes peut être prolongé successivement pour obtenir finalement le même jour d'administration.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale. Chez les patients insuffisants rénaux, une surveillance plus fréquente de la glycémie est recommandée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Chez les patients insuffisants hépatiques, une surveillance plus fréquente de la glycémie est recommandée (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Awikli chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée uniquement.

Awikli ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère. Ce médicament ne doit pas être administré par voie intramusculaire car l'absorption pourrait en être modifiée.

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les pompes à perfusion d'insuline.

Awikli est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou la paroi abdominale. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même zone afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être informés qu'ils doivent toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles du stylo prérempli augmente le risque d'obstruction des aiguilles pouvant conduire à un sous-dosage ou à un surdosage. En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice.

Awiqli est disponible dans un stylo prérempli. La fenêtre de la dose affiche le nombre d'unités d'insuline icodec à injecter. Aucun recalcul de dose n'est nécessaire. Le stylo prérempli permet d'injecter de 10 à 700 unités par paliers de 10 unités.

Awiqli ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli dans une seringue (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions plus détaillées avant l'administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypoglycémie

Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée pour les besoins en insuline du patient (voir rubriques 4.5, 4.8 et 4.9).

L'omission d'un repas ou un exercice physique intense non prévu peut entraîner une hypoglycémie.

L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations.

Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré (par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée) peuvent constater un changement de leurs signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent donc être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien. La possibilité d'épisodes récurrents et non reconnus d'hypoglycémie (en particulier nocturnes) doit être envisagée.

L'observance de la dose et du régime alimentaire par le patient, l'administration correcte d'insuline ainsi que la connaissance des symptômes d'hypoglycémie sont essentielles afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Les facteurs augmentant la sensibilité à l'hypoglycémie exigent une surveillance particulièrement étroite. Ceux-ci comprennent :

- changement de la zone d'injection
- amélioration de la sensibilité à l'insuline (par ex., par l'élimination des facteurs de stress)
- activité physique inhabituelle, accrue ou prolongée
- maladie intercurrente (par ex., vomissements, diarrhée, fièvre)
- apport alimentaire insuffisant et repas manqués
- consommation d'alcool
- certains troubles endocriniens non compensés (par ex., en cas d'hypothyroïdie et d'insuffisance hypophysaire ou corticosurrénalienne antérieure)
- traitement concomitant avec certains autres médicaments (voir rubrique 4.5).

L'effet prolongé d'Awiqli peut retarder le rétablissement de l'hypoglycémie. Dès l'apparition d'un épisode d'hypoglycémie, il est recommandé au patient de contrôler étroitement sa glycémie jusqu'à son rétablissement.

Patients diabétiques de type 1

Pour les patients diabétiques de type 1 traités par insuline icodec, le risque d'hypoglycémie était plus élevé par rapport à l'insuline dégludec (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les patients diabétiques de type 1 doivent être traités par l'insuline icodec que si un bénéfice clair d'une posologie hebdomadaire est attendu.

La sécurité et l'efficacité de l'insuline icodec chez les patients diabétiques de type 1 récemment diagnostiqués et naïfs d'insuline n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Hyperglycémie

L'administration d'une insuline d'action rapide est recommandée dans les situations d'hyperglycémie sévère. Une posologie inadaptée et/ou un arrêt du traitement chez les patients qui doivent recevoir de l'insuline peuvent entraîner une hyperglycémie et potentiellement une acidocétose diabétique. De plus, les maladies concomitantes, en particulier les infections, peuvent entraîner une hyperglycémie et, de ce fait, augmenter les besoins en insuline.

En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent progressivement, en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit d'une sensation de soif, de mictions plus fréquentes, de nausées, de vomissements, de somnolence, de sécheresse et rougeurs cutanées, de sécheresse buccale, de perte d'appétit et d'odeur acétonique de l'haleine. L'hyperglycémie non traitée peut éventuellement conduire à une acidocétose diabétique, potentiellement létale.

Remplacement des autres insulines par l'insuline icodec

Le passage d'un patient à l'insuline icodec après un autre médicament à base d'insuline doit se faire sous surveillance médicale et pourrait nécessiter une modification de la posologie (voir rubrique 4.2).

Lors du passage d'une insuline basale quotidienne à l'insuline icodec hebdomadaire, des erreurs médicamenteuses pourraient se produire sous la forme, par ex., d'un surdosage, d'erreurs de dosage ou d'oubli de supprimer la dose supplémentaire unique recommandée après la première injection. Ces erreurs pourraient entraîner une hypoglycémie, une hyperglycémie et/ou d'autres conséquences cliniques. Par conséquent, il doit être demandé aux patients de vérifier qu'ils injectent la dose correcte, en particulier pour la première et la deuxième injection (voir rubriques 4.2 et 4.9).

Les patients qui ne sont pas certains de la dose à administrer doivent recevoir pour consigne de consulter leur médecin afin d'obtenir des recommandations supplémentaires.

Lipodystrophie et amylose cutanée

Les patients doivent avoir pour instruction d'effectuer une rotation continue du site d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée. Il existe un risque potentiel d'absorption retardée de l'insuline et d'aggravation du contrôle de la glycémie suite à des injections d'insuline au niveau de sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après un changement du site d'injection d'une zone affectée vers une zone non affectée, et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

Affection oculaire

Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique.

Prévention des erreurs médicamenteuses

Les patients doivent avoir pour consigne de toujours vérifier l'étiquette du stylo d'insuline avant chaque injection afin d'éviter les confusions accidentelles entre l'insuline icodec hebdomadaire et les autres insulines. Les patients doivent contrôler visuellement le nombre d'unités sélectionnées sur le compteur de dose du stylo prérempli. Les patients aveugles ou malvoyants doivent avoir pour consigne de toujours demander de l'aide d'une autre personne ayant une bonne vue et formée à l'utilisation du stylo prérempli.

Afin d'éviter des erreurs de dose et un éventuel surdosage, les patients et les professionnels de santé ne doivent jamais utiliser une seringue pour prélever le médicament de la cartouche du stylo prérempli.

En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice.

Immunogénicité

L'administration d'insuline peut induire la formation d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence d'anticorps anti-insuline peut nécessiter un ajustement de la dose d'insuline afin de corriger une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Association de la pioglitazone et des insulines

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone était utilisée en association avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque congestive. Ceci doit être pris en compte si un traitement associant la pioglitazone et l'insuline icodec est envisagé. Si l'association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller, chez ces patients, les signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque congestive, de prise de poids et d'œdèmes. La pioglitazone devra être arrêtée si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose.

Médicaments qui peuvent réduire les besoins en insuline

Antidiabétiques, agonistes des récepteurs du GLP-1, sulfamides, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), salicylés, stéroïdes anabolisants et sulfonamides.

Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline

Contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol.

L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline.

L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes de l'hypoglycémie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation d'insuline icodec chez la femme enceinte.

Les études de reproduction animale avec l'insuline icodec n'ont pas révélé d'effet concernant l'embryotoxicité et la tératogénicité.

En raison du manque d'expérience pendant la grossesse, il doit être recommandé aux femmes en âge de procréer d'arrêter Awiqli si elles deviennent enceintes ou si elles souhaitent débiter une grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'insuline icodec est excrétée dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez le rat ont montré une excrétion de l'insuline icodec dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec l'insuline icodec doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'insuline icodec n'ont mis en évidence aucun effet indésirable sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Awiqli n'a pas d'influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les capacités de concentration et les réflexes du patient peuvent être diminués en raison d'une hypoglycémie ou d'une hyperglycémie ou, par exemple, en raison d'une déficience visuelle. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (par exemple la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients qui ont une perception réduite ou absente des signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules doit être réévaluée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté au cours des essais cliniques portant sur l'insuline icodec est l'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité global de l'insuline icodec s'appuie sur six essais cliniques de phase 3 (ONWARDS 1 à 6) dans lesquels un total de 2 170 patients ont été exposés à l'insuline icodec, dont 1 880 patients diabétiques de type 2 et 290 patients diabétiques de type 1.

Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques et présentés selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité***	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie*			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au site d'injection Œdème périphérique**		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Lipodystrophie

* L'hypoglycémie est définie ci-dessous

** Terme groupé couvrant les effets indésirables liés à l'œdème périphérique

*** Terme générique couvrant les effets indésirables liés à l'hypersensibilité.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquemment observé chez les patients sous insuline icodec (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Dans les essais cliniques de phase 3 portant sur l'insuline icodec, l'hypoglycémie sévère était définie comme une hypoglycémie associée à des troubles cognitifs sévères nécessitant une aide extérieure pour la récupération. De plus, l'hypoglycémie cliniquement significative était définie comme une valeur de glycémie plasmatique inférieure à 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

Diabète de type 2

La proportion de patients rapportant des épisodes hypoglycémiques sévères ou cliniquement significatifs pour l'insuline icodec comparativement à l'insuline basale quotidienne était de 9 %-12 % vs 6 %-11 % chez les patients diabétiques de type 2 naïfs d'insuline (ONWARDS 1, 3 et 5), de 14 % vs 7 % chez les patients diabétiques de type 2 précédemment traités par insuline basale (ONWARDS 2), et de 51 % vs 56 % chez les patients diabétiques de type 2 précédemment traités par insulinothérapie basale-bolus (ONWARDS 4).

Les taux des épisodes hypoglycémiques sévères ou cliniquement significatifs par années-patients d'exposition (PAE) pour l'insuline icodec par rapport à l'insuline basale quotidienne étaient les suivants : ONWARDS 1 : 0,30 vs 0,16 ; ONWARDS 3 : 0,31 vs 0,15 ; ONWARDS 5 : 0,19 vs 0,14 (patients diabétiques de type 2 naïfs d'insuline) ; ONWARDS 2 : 0,73 vs 0,27 (patients diabétiques de type 2 précédemment traités par insuline basale) ; et ONWARDS 4 : 5,64 vs 5,62 (patients diabétiques de type 2 précédemment traités par insuline basale-bolus).

La phase principale de l'essai ONWARDS 1 a été suivie d'une phase d'extension de 26 semaines de traitement afin d'étudier la sécurité à long terme. Dans l'essai complet, la proportion de patients présentant des épisodes hypoglycémiques sévères ou cliniquement significatifs pour l'insuline icodec vs l'insuline glargine 100 unités/ml était de 12 % vs 14 %, et le taux était de 0,30 vs 0,16 par PAE.

Pour plus d'informations sur les comparateurs de l'insuline basale quotidienne utilisés dans chaque essai, veuillez consulter la rubrique 5.1.

Diabète de type 1

La proportion de patients ayant rapporté des épisodes hypoglycémiques sévères ou cliniquement significatifs pour l'insuline icodec par rapport à l'insuline dégludec était de 85 % vs 76 % chez les patients diabétiques de type 1 précédemment traités par l'insuline basale. Le taux des épisodes hypoglycémiques sévères ou cliniquement significatifs par PAE était de 19,93 vs 10,37 pour l'insuline icodec par rapport à l'insuline dégludec.

L'essai ONWARDS 6 a été suivi d'une phase d'extension de 26 semaines de traitement afin d'étudier la sécurité à long terme. Dans l'essai complet, la proportion de patients présentant des épisodes hypoglycémiques sévères ou cliniquement significatifs pour l'insuline icodec par rapport à l'insuline dégludec était de 91 % vs 86 %, et le taux était de 17,00 vs 9,16 épisodes par PAE.

Voir également la rubrique 5.1.

Sur l'ensemble des essais ONWARDS, la plupart des épisodes hypoglycémiques ont été observés les jours 2 à 4 après l'administration hebdomadaire.

Hypersensibilité

Comme pour les autres insulines, des réactions allergiques peuvent survenir avec l'insuline icodec. Des réactions allergiques de type immédiat, soit à l'insuline elle-même soit aux excipients, peuvent potentiellement menacer le pronostic vital.

Des réactions d'hypersensibilité (comme l'urticaire, le gonflement des lèvres et le gonflement du visage) ont été rapportées dans le programme de phase 3a avec l'insuline icodec. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 0,4 % des patients traités par insuline icodec, contre 0,6 % des patients traités par insuline basale quotidienne. Deux des 10 événements rapportés par les patients traités par insuline icodec étaient sévères (urticaire) et l'un d'entre eux a également été rapporté comme grave.

Réactions au site d'injection

Dans les essais de phase 3, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 1,6 % des patients traités par insuline icodec, contre 1,4 % des patients traités par insuline basale quotidienne. La majorité des réactions au site d'injection chez les patients traités par insuline icodec (75 %) ont été rapportées dans l'essai en double aveugle, à double placebo, contrôlé contre substance active (ONWARDS 3). Chez les patients traités par insuline basale quotidienne, 21 % des réactions au site d'injection ont été rapportées dans ONWARDS 3.

Dans l'ensemble, dans les essais de phase 3, les signes et symptômes les plus fréquents de réactions au site d'injection étaient l'érythème et le prurit. La sévérité maximale des réactions au site d'injection chez les patients traités par insuline icodec était légère (94 %) ou modérée (6 %). Aucune réaction au site d'injection n'a été grave.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) et l'amyloïdose cutanée peuvent survenir au niveau du site d'injection et retarder l'absorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection au sein d'une zone donnée peut aider à diminuer ou prévenir ces réactions (voir rubrique 4.4).

Autres populations particulières

D'après les résultats des essais cliniques avec l'insuline icodec, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou

hépatiques ne montrent généralement pas différence par rapport à l'expérience plus large dans la population globale traitée par l'insuline icodec.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Pour les insulines, il n'existe pas de définition spécifique du surdosage. Cependant, une hypoglycémie peut évoluer par étapes successives si le patient reçoit plus d'insuline que nécessaire :

- Les épisodes d'hypoglycémie modérée peuvent être traités par administration orale de glucose ou d'autres produits sucrés. On conseille donc aux patients d'avoir toujours sur eux des aliments contenant du sucre.
- Les épisodes d'hypoglycémie sévère, au cours desquels le patient n'est pas capable de s'auto-traiter, peuvent être traités par administration intramusculaire, sous-cutanée ou intranasale de glucagon par une personne formée à cet effet, ou par administration intraveineuse de glucose par un professionnel de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute.

Des surdosages pourraient survenir lors du passage de l'insuline basale une ou deux fois par jour à l'insuline icodec, en particulier si la dose supplémentaire unique, contrairement à la recommandation, continue d'être administrée après la première injection (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés en cas de diabète, insulines et analogues pour injection, à action longue, Code ATC : A10AE07.

Mécanisme d'action

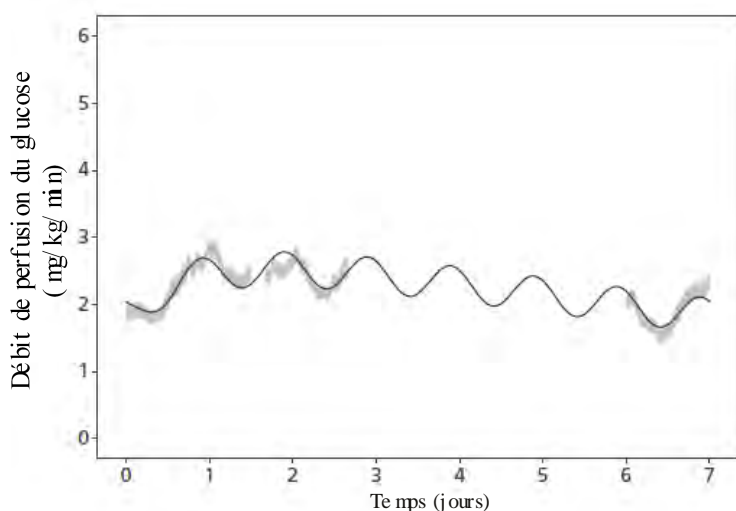
L'effet hypoglycémiant lent et constant de l'insuline icodec est induit par la liaison à l'albumine ainsi que par une réduction de la liaison au récepteur de l'insuline et de la clairance. La demi-vie prolongée de l'insuline icodec reflète un dépôt d'insuline icodec dans la circulation et dans le compartiment interstitiel, à partir duquel l'insuline icodec est libérée lentement et continuellement et se lie spécifiquement au récepteur de l'insuline, ce qui entraîne un effet hypoglycémiant uniformément distribué. Lorsque l'insuline icodec se lie au récepteur de l'insuline humaine, les effets pharmacologiques générés sont identiques à ceux produits par l'insuline humaine.

L'action principale de l'insuline, dont l'insuline icodec, est de réguler le métabolisme du glucose. L'insuline et ses analogues abaissent la glycémie en activant des récepteurs de l'insuline spécifiques afin de stimuler l'absorption du glucose périphérique, en particulier par les muscles squelettiques et la graisse, et d'inhiber la production de glucose par le foie. L'insuline inhibe également la lipolyse et la protéolyse et améliore la synthèse des protéines.

Effets pharmacodynamiques

Les propriétés pharmacodynamiques de l'insuline icodec à l'état d'équilibre ont été étudiées dans un essai mené auprès de patients diabétiques de type 2. Les propriétés pharmacodynamiques partielles de l'insuline icodec ont été mesurées lors de 3 tests de clamp euglycémique (maintien du taux de sucre à

6,7 mmol/l) à l'état d'équilibre, couvrant 3,5 jours sur l'intervalle posologique de 7 jours. Les profils de débit de perfusion du glucose (DPG) pour l'ensemble des trois clamps sont présentés conjointement avec les données dérivées du modèle, suggérant une durée de l'effet hypoglycémiant suffisante pour couvrir une semaine entière (Figure 1).



Remarques : Les zones ombrées correspondent à l'erreur type de la moyenne des profils individuels de débit de perfusion du glucose (DPG) (regroupés sur trois semaines à l'état d'équilibre). La ligne correspond à la moyenne des profils DPG individuels prédits par modèle (pour une semaine à l'état d'équilibre). D'après les données selon lesquelles l'insuline icodec a été injectée à 20 h 00 (correspondant au jour 0).

Figure 1 Profil du débit de perfusion de glucose, sur une semaine complète, de l'insuline icodec à l'état d'équilibre chez le diabète de type 2

L'état d'équilibre clinique a été atteint après 2 à 4 semaines lors de l'instauration d'un traitement par insuline icodec sans dose supplémentaire unique et après 2 à 3 semaines lors de l'instauration d'un traitement par insuline icodec avec une dose supplémentaire unique de 50 % avec la première dose.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité de l'insuline icodec ont été évaluées dans cinq essais cliniques multinationaux de phase 3, randomisés, contrôlés, en ouvert ou en aveugle, en groupes parallèles, d'une durée de 26 ou 52 semaines (ONWARDS 1-4 et 6). Les essais ont exposé 1 628 patients à l'insuline icodec (1 338 diabétiques de type 2 et 290 diabétiques de type 1). Une approche « treat-to-target » a été suivie dans les essais. L'objectif glycémique correspondait à des valeurs de glycémie plasmatique auto-mesurée (GPAM) à jeun avant le petit-déjeuner de 4,4-7,2 mmol/l. Sur la base des 3 dernières valeurs de GPAM avant le petit-déjeuner, la stabilité de la dose d'insuline icodec a été maintenue ou la dose d'insuline icodec été ajustée à la hausse ou à la baisse conformément au calendrier de l'essai (une fois par semaine ou toutes les deux semaines).

La sécurité et l'efficacité de l'insuline icodec ont été évaluées chez des patients diabétiques de type 2 naïfs d'insuline (ONWARDS 1 et 3), chez des patients diabétiques de type 2 précédemment traités par insuline basale (ONWARDS 2), chez des patients diabétiques de type 2 précédemment traités par insulinothérapie basale-bolus (ONWARDS 4) et chez des patients diabétiques de type 1 (ONWARDS 6). L'objectif principal des essais de phase 3 était de démontrer l'effet de l'insuline icodec hebdomadaire sur le contrôle glycémique par rapport à une insuline basale quotidienne (insuline dégludec ou insuline glargine) dans la population diabétique spécifique étudiée. Cela comprenait la comparaison de la variation du taux d'HbA_{1c} entre l'inclusion et la fin du traitement avec le comparateur pour confirmer la non-infériorité. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²) ont été exclus des études ONWARDS 1-4 et 6.

Patients diabétiques de type 2

Dans un essai en ouvert de 52 semaines, avec une phase d'extension de 26 semaines (ONWARDS 1), 984 patients diabétiques de type 2 naïfs d'insuline ont été randomisés pour recevoir de l'insuline icodec et de l'insuline glargine (100 unités/ml). À l'inclusion, les patients présentaient une durée moyenne de diabète de 11,5 ans, une HbA_{1c} moyenne de 69 mmol/mol (8,5 %), une glycémie plasmatique à jeun (GPJ) moyenne de 10,3 mmol/l et un IMC moyen de 30,1 kg/m² (Tableau 3).

Dans un essai en double aveugle de 26 semaines (ONWARDS 3), 588 patients diabétiques de type 2 naïfs d'insuline ont été randomisés pour recevoir de l'insuline icodec et de l'insuline dégludec (100 unités/ml). À l'inclusion, les patients présentaient une durée moyenne de diabète de 11,3 ans, une HbA_{1c} moyenne de 69 mmol/mol (8,5 %), une GPJ moyenne de 10,1 mmol/l et un IMC moyen de 29,6 kg/m². L'essai a été stratifié en fonction de la région et du traitement par sulfonylurées ou glinides (Tableau 3).

Dans un essai en ouvert de 26 semaines (ONWARDS 2), 526 patients diabétiques de type 2 traités par insuline basale ont été randomisés pour recevoir de l'insuline icodec et de l'insuline dégludec (100 unités/ml). À l'inclusion, les patients présentaient une durée moyenne de diabète de 16,7 ans, une HbA_{1c} moyenne de 65 mmol/mol (8,1 %), une GPJ moyenne de 8,4 mmol/l et un IMC moyen de 29,3 kg/m² (Tableau 4).

Dans un essai en ouvert de 26 semaines (ONWARDS 4), 582 patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie basale-bolus ont été randomisés pour recevoir de l'insuline icodec et de l'insuline glargine (100 unités/ml). À l'inclusion, les patients présentaient une durée moyenne de diabète de 17,1 ans, une HbA_{1c} moyenne de 67 mmol/mol (8,3 %), une GPJ moyenne de 9,4 mmol/l et un IMC moyen de 30,3 kg/m² (Tableau 5).

Les essais menés auprès de patients diabétiques de type 2 ont permis le maintien du traitement antidiabétique non insulinique en cours au même niveau de dose, à l'exception des glinides ou des sulfamides. Pour minimiser le risque d'hypoglycémie, le traitement par glinides ou sulfamides devait être arrêté (ONWARDS 1-2 et 4) ou réduit d'environ 50 % lors de la randomisation (ONWARDS 3).

Tableau 3 Résultats des essais cliniques en double aveugle (26 semaines) et en ouvert (52 semaines) chez des adultes diabétiques de type 2 (naïfs d'insuline) – ONWARDS 3 et ONWARDS 1

	26 semaines de traitement – ONWARDS 3		52 semaines de traitement – ONWARDS 1	
	Insuline icodec	Insuline dégludec	Insuline icodec	Insuline glargine 100 unités/ml
N (ensemble d'analyse complet)	294	294	492	492
HbA_{1c} (mmol/mol)				
À l'inclusion	69,96	69,23	69,44	68,79
Fin de l'essai*	52,42	54,71	52,21	54,34
Variation par rapport à l'inclusion*	-17,18	-14,88	-16,91	-14,78
Différence estimée	-2,30 [-3,73 ; -0,87] ^a		-2,13 [-3,93 ; -0,32] ^a	
HbA_{1c} (%)				
À l'inclusion	8,55	8,48	8,50	8,44
Fin de l'essai*	6,95	7,16	6,93	7,12
Variation par rapport à l'inclusion*	-1,57	-1,36	-1,55	-1,35
Différence estimée	-0,21 [-0,34 ; -0,08] ^a		-0,19 [-0,36 ; -0,03] ^a	

	26 semaines de traitement – ONWARDS 3		52 semaines de traitement – ONWARDS 1	
	Insuline icodéc	Insuline dégludec	Insuline icodéc	Insuline glargine 100 unités/ml
Patients (%) obtenant une HbA_{1c}				
< 7 % sans hypoglycémie de niveau 2 ou 3*	52,13	39,86	52,56	42,58
Rapport de risque estimé	1,64 [1,16 ; 2,33] ^{b, c}		1,49 [1,15 ; 1,94] ^{b, c}	
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/l)				
À l'inclusion	10,37	9,78	10,28	10,31
Fin de l'essai*	7,06	7,08	6,95	6,96
Variation par rapport à l'inclusion*	-3,01	-2,99	-3,35	-3,33
Différence estimée	-0,02 [-0,34 ; 0,29] ^b		-0,01 [-0,27 ; 0,24] ^b	
Durée dans l'intervalle (3,9-10,0 mmol/l) (%)				
Semaines 48 à 52	N/A		71,94	66,90
Différence estimée	N/A		4,27 [1,92 ; 6,62] ; p < 0,001 ^{a, d}	
Taux d'hypoglycémie par PAE (pourcentage de patients)				
Niveau 2	0,31 (8,9)	0,13 (5,8)	0,29 (9,8)	0,15 (10,0)
Taux estimé	2,09 [0,99 ; 4,41] ^b		1,67 [0,99 ; 2,84] ^b	
Niveau 3	0 (0)	0,01 (0,7)	< 0,01 (0,2)	0 (0,6)
Niveau 2 ou niveau 3	0,31 (8,9)	0,15 (6,1)	0,30 (9,8)	0,16 (10,6)
Taux estimé	1,82 [0,87 ; 3,80] ^b		1,64 [0,98 ; 2,75] ^b	

PAE : années-patients d'exposition

L'intervalle de confiance à 95 % est indiqué entre crochets « [] ».

* Moyenne des moindres carrés (MC)

^a p < 0,05 pour la supériorité, ajustée pour la multiplicité

^b aucune correction pour la multiplicité

^c probabilité plus élevée d'atteindre l'objectif d'HbA_{1c} sans hypoglycémie de niveau 3 ou 2 au cours des 12 semaines précédentes chez les patients traités par insuline icodéc

^d 4,27 % correspond à environ 61 minutes de plus passées dans l'intervalle par jour.

Tableau 4 Résultats de l'essai clinique en ouvert chez des adultes diabétiques de type 2 (patients précédemment traités par insuline basale uniquement) – ONWARDS 2

	26 semaines de traitement	
	Insuline icodéc	Insuline dégludec
N (ensemble d'analyse complet)	263	263
HbA_{1c} (mmol/mol)		
À l'inclusion	65,76	65,02
Fin de l'essai*	55,19	57,64
Variation par rapport à l'inclusion*	-10,20	-7,75
Différence estimée	-2,45 [-4,05 ; -0,84] ^a	
HbA_{1c} (%)		
À l'inclusion	8,17	8,10
Fin de l'essai*	7,20	7,42
Variation par rapport à l'inclusion*	-0,93	-0,71
Différence estimée	-0,22 [-0,37 ; -0,08] ^a	

	26 semaines de traitement	
	Insuline icodec	Insuline dégludec
Patients (%) obtenant une HbA_{1c}		
< 7 % sans hypoglycémie de niveau 2 ou 3*	36,73	26,79
Rapport de risque estimé	1,59 [1,07 ; 2,36] ^{b, c}	
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/l)		
À l'inclusion	8,45	8,36
Fin de l'essai*	6,83	6,79
Variation par rapport à l'inclusion*	-1,58	-1,62
Différence estimée	0,04 [-0,28 ; 0,36] ^b	
Durée dans l'intervalle (3,9-10,0 mmol/l) (%)		
Semaines 22 à 26	63,13	59,50
Différence estimée	2,41 [-0,84 ; 5,65] ^{b, d}	
Taux d'hypoglycémie par PAE (pourcentage de patients)		
Niveau 2	0,73 (14,1)	0,27 (7,2)
Taux estimé	1,98 [0,95 ; 4,12] ^b	
Niveau 3	0 (0)	0,01 (0,4)
Niveau 2 ou niveau 3	0,73 (14,1)	0,27 (7,2)
Taux estimé	1,93 [0,93 ; 4,02] ^b	

PAE : années-patients d'exposition

L'intervalle de confiance à 95 % est indiqué entre crochets « [] ».

* Moyenne des moindres carrés (MC)

^a p < 0,05 pour la supériorité, ajustée pour la multiplicité

^b aucune correction pour la multiplicité

^c probabilité plus élevée d'atteindre l'objectif d'HbA_{1c} sans hypoglycémie de niveau 3 ou 2 au cours des 12 semaines précédentes chez les patients traités par insuline icodec

^d 2,41 % correspond à environ 35 minutes de plus passées dans l'intervalle par jour.

Tableau 5 Résultats de l'essai clinique en ouvert chez des adultes diabétiques de type 2 (patients précédemment traités par insulinothérapie basale-bolus) – ONWARDS 4

	26 semaines de traitement	
	Insuline icodec	Insuline glargine 100 unités/ml
N (ensemble d'analyse complet)	291	291
HbA_{1c} (mmol/mol)		
À l'inclusion	67,11	67,35
Fin de l'essai*	54,58	54,35
Variation par rapport à l'inclusion*	-12,65	-12,88
Différence estimée	0,22 [-1,20 ; 1,65] ^a	
HbA_{1c} (%)		
À l'inclusion	8,29	8,31
Fin de l'essai*	7,14	7,12
Variation par rapport à l'inclusion*	-1,16	-1,18
Différence estimée	0,02 [-0,11 ; 0,15] ^a	
Patients (%) obtenant une HbA_{1c}		

	26 semaines de traitement	
	Insuline icodec	Insuline glargine 100 unités/ml
< 7 % sans épisodes hypoglycémiques de niveau 2 ou 3*	26,48	25,24
Rapport de risque estimé	1,07 [0,73 ; 1,55] ^b	
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/l)		
À l'inclusion	9,24	9,60
Fin de l'essai*	7,67	7,81
Variation par rapport à l'inclusion*	-1,75	-1,61
Différence estimée	-0,14 [-0,59 ; 0,31] ^b	
Durée dans l'intervalle (3,9-10,0 mmol/l) (%)		
Semaines 22 à 26	66,88	66,44
Différence estimée	0,29 [-2,52 ; 3,09] ^{b, c}	
Taux d'hypoglycémie pour PAE (pourcentage de patients)		
Niveau 2	5,60 (50,9)	5,61 (55,0)
Taux estimé	0,99 [0,73 ; 1,34] ^b	
Niveau 3	0,04 (1,4)	0,02 (0,7)
Taux estimé	2,19 [0,20 ; 24,44] ^b	
Niveau 2 ou niveau 3	5,64 (51,5)	5,62 (55,7)
Taux estimé	0,99 [0,73 ; 1,33] ^b	

PAE : années-patients d'exposition

L'intervalle de confiance à 95 % est indiqué entre crochets « [] ».

* Moyenne des moindres carrés (MC)

^a p < 0,05 pour la non-infériorité, ajustée pour la multiplicité. La marge de non-infériorité de 0,3 % a été sélectionnée pour ce critère d'évaluation

^b aucune correction pour la multiplicité

^c 0,29 % correspond à environ 4 minutes de plus passées dans l'intervalle par jour.

Patients diabétiques de type 1

Dans un essai en ouvert de 26 semaines, avec une phase d'extension de 26 semaine (ONWARDS 6), 582 patients diabétiques de type 1 traités par insulinothérapie basale-bolus ont été randomisés pour recevoir de l'insuline icodec et de l'insuline dégludec (100 unités/ml). À l'inclusion, les patients présentaient une durée moyenne de diabète de 19,5 ans, une HbA_{1c} moyenne de 60 mmol/mol (7,6 %), une GPJ moyenne de 9,8 mmol/l et un IMC moyen de 26,5 kg/m². L'essai a été stratifié en fonction du traitement par insuline basale avant l'essai (soit deux fois par jour/insuline glargine 300 unités/ml, soit une fois par jour) et du taux d'HbA_{1c} (soit < 8 % soit ≥ 8 %) à la sélection (Tableau 6).

Tableau 6 Résultats de l'essai clinique en ouvert chez des adultes diabétiques de type 1 – ONWARDS 6

	26 semaines de traitement	
	Insuline icodec	Insuline dégludec
N (ensemble d'analyse complet)	290	292
HbA_{1c} (mmol/mol)		
À l'inclusion	59,46	59,95
Fin de l'essai*	54,62	54,09
Variation par rapport à l'inclusion*	-5,08	-5,61
Différence estimée	0,53 [-1,46 ; 2,51] ^a	
HbA_{1c} (%)		

	26 semaines de traitement	
	Insuline icodéc	Insuline dégludec
À l'inclusion	7,59	7,63
Fin de l'essai*	7,15	7,10
Variation par rapport à l'inclusion*	-0,47	-0,51
Différence estimée	0,05 [-0,13 ; 0,23] ^a	
Patients (%) obtenant une HbA_{1c}		
< 7 % sans épisodes hypoglycémiques de niveau 2 ou 3*	9,55	16,74
Rapport de risque estimé	0,52 [0,33; 0,85] ^{b, c}	
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/l)		
À l'inclusion	9,94	9,56
Fin de l'essai*	8,91	7,88
Variation par rapport à l'inclusion*	-0,84	-1,87
Différence estimée	1,03 [0,48 ; 1,59] ^b	
Durée dans l'intervalle (3,910,0 mmol/l) (%)**		
Semaines 22 à 26	59,10	60,85
Différence estimée	-2,00 [-4,38 ; 0,38] ^{b, d}	
Taux d'hypoglycémie par PAE (pourcentage de patients)		
Niveau 2	19,60 (84,8)	10,26 (76,4)
Taux estimé	1,88 [1,53 ; 2,32] ^b	
Niveau 3	0,33 (3,1)	0,12 (3,1)
Taux estimé	2,08 [0,39 ; 10,96] ^b	
Niveau 2 ou niveau 3	19,93 (85,2)	10,37 (76,4)
Taux estimé	1,89 [1,54 ; 2,33] ^b	

PAE : années-patients d'exposition

L'intervalle de confiance à 95 % est indiqué entre crochets « [] ».

* Moyenne des moindres carrés (MC)

** Les données de SCG non soumises à l'aveugle ont été saisies à partir d'un essai mené chez des patients diabétiques de type 1

^a $p < 0,05$ pour la non-infériorité, ajustée pour la multiplicité. La marge de non-infériorité de 0,3 % a été sélectionnée pour ce critère d'évaluation

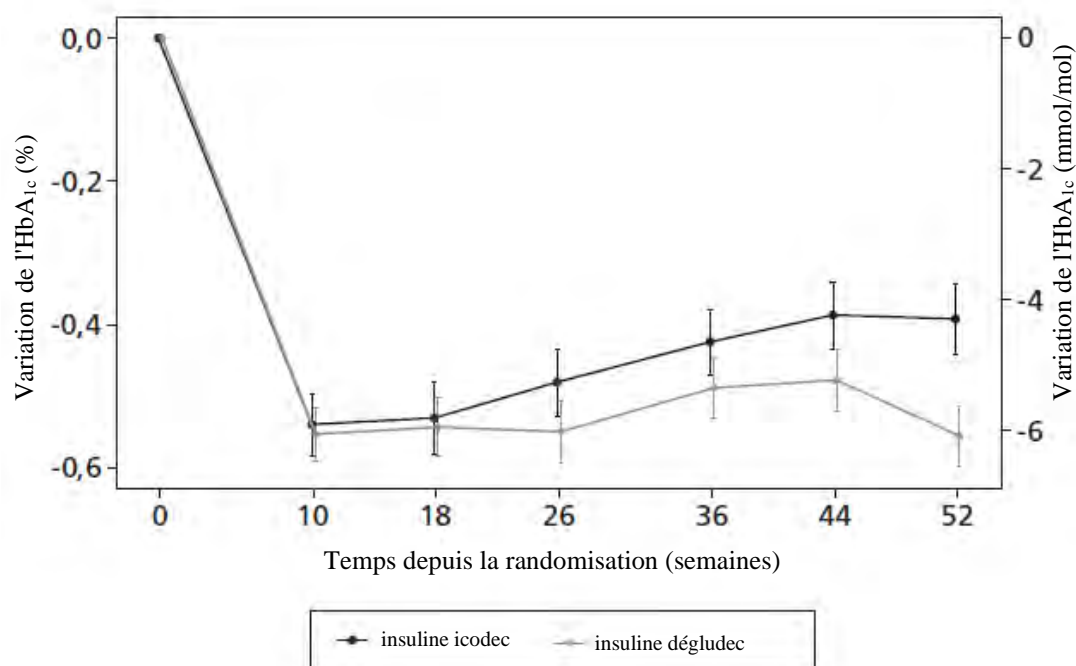
^b aucune correction pour la multiplicité

^c probabilité plus élevée d'atteindre l'objectif d'HbA_{1c} sans hypoglycémie de niveau 3 ou 2 au cours des 12 semaines précédentes chez les patients traités par insuline dégludec

^d -2,00 % correspond à environ 29 minutes de moins passées dans l'intervalle par jour

Données de la phase d'extension d'ONWARDS 6

Dans l'essai complet ONWARDS 6, incluant la phase d'extension de 26 semaines, chez les patients DT1, la réduction de l'HbA_{1c} depuis les valeurs à l'inclusion pour l'insuline icodec vs l'insuline dégludec était de -0,37 % vs -0,54 % (moyenne des moindres carrés [MC] ; différence de traitement estimée à 0,17 [0,02 ; 0,31]).



Notes : Données observées incluant les données obtenues après l'arrêt prématuré du traitement. Ensemble d'analyse complet.
Légende : Moyenne (symbole) ± erreur standard par rapport à la moyenne (barres d'erreur).

Figure 2 HbA_{1c} par semaine de traitement dans ONWARDS 6 – changement de l'inclusion jusqu'à la semaine 52

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Awiqli dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (de 0 à 18 ans) pour le diabète de type 1 et de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Immunogénicité

Chez les patients diabétiques de type 2, le traitement par l'insuline icodec a entraîné le développement d'anticorps anti-médicaments (AAM) chez 77 % à 82 % des patients précédemment naïfs d'insuline (ONWARDS 3 et essai 4383), chez 54 % des patients précédemment traités par insuline basale quotidienne (ONWARDS 2) et chez 41 % des patients précédemment traités par insuline basale-bolus quotidienne (ONWARDS 4). Chez les patients diabétiques de type 1 (ONWARDS 6), le traitement par l'insuline icodec a entraîné le développement de l'AAM chez 33 % des patients. Les titres d'AAM ont augmenté chez 37 % des patients diabétiques de type 1 qui étaient positifs à l'AAM à l'inclusion. La plupart des patients positifs aux anticorps icodec, aussi bien dans les populations diabétiques de type 1 que de type 2, présentaient également des anticorps à réaction croisée vis-à-vis de l'insuline humaine. Dans l'ensemble, les titres d'anticorps anti-insuline icodec n'ont pas affecté les paramètres mesurés d'efficacité clinique ou de sécurité. Voir également les rubriques 4.4 et 5.2.

Populations particulières

L'amélioration de l'HbA_{1c} n'était pas affectée par le sexe, l'origine ethnique, l'âge, la durée du diabète (< 10 ans et ≥ 10 ans), la valeur de l'HbA_{1c} à l'inclusion (< 8 % ou ≥ 8 %) ou l'indice de masse corporelle (IMC) à l'inclusion.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

De façon générale, les propriétés pharmacocinétiques (PK) étaient similaires entre les groupes évalués par analyse PK de la population dans les essais de confirmation, avec une tendance à une exposition plus élevée associée à des titres plus élevés d'anticorps anti-médicament (AAM). L'effet n'est pas considéré cliniquement pertinent, car l'exposition relative (C_{moy}) était comprise dans l'intervalle 0,8-1,25 par rapport aux patients négatifs pour les AAM. La prévalence globale de l'AAM était de 70 à 82 %. Voir rubrique 5.1.

Absorption

L'insuline icodec est une insuline basale qui se lie de manière réversible à l'albumine, ce qui entraîne une libération lente de l'insuline icodec à partir du dépôt essentiellement inactif dans la circulation et le compartiment interstitiel.

Après une injection sous-cutanée, l'état d'équilibre clinique a été atteint après 2 à 4 semaines lors de l'instauration d'un traitement par insuline icodec sans dose supplémentaire unique et après 2 à 3 semaines lors de l'instauration d'un traitement par insuline icodec avec une dose supplémentaire unique de 50 % avec la première dose.

Après une injection sous-cutanée d'insuline icodec, la variabilité intra-patient de l'exposition totale d'une semaine à l'autre est considérée comme faible (le coefficient de variation de l'insuline icodec à l'état d'équilibre était de 5,90 % chez les patients diabétiques de type 2).

Distribution

L'affinité de l'insuline icodec pour l'albumine sérique correspond à une liaison aux protéines plasmatiques > 99 % dans le plasma humain. Aucune différence cliniquement pertinente dans les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline icodec n'est observée en fonction des taux d'albumine sérique.

Les résultats des études de liaison protéiniques *in vitro* montrent qu'il n'y a pas d'interaction cliniquement significative entre l'insuline icodec et les acides gras ou d'autres médicaments liés aux protéines.

Biotransformation

La dégradation de l'insuline icodec est semblable à celle de l'insuline humaine ; tous les métabolites formés sont inactifs.

Élimination

La demi-vie après une administration sous-cutanée est d'environ une semaine, indépendamment de la dose.

Linéarité

Un effet proportionnel de la dose à l'exposition totale est observé après injection sous-cutanée aux doses thérapeutiques.

Sexe, patients âgés, insuffisance rénale et hépatique

Dans l'ensemble, les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline icodec ont été préservées et aucune différence cliniquement significative n'a été observée au niveau de l'exposition entre les patients féminins et masculins, entre les patients âgés et les patients adultes plus jeunes (tranche d'âge étudiée

de 18 à 86 ans) ou entre les sujets en bonne santé et les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le rapport du pouvoir mitogène sur le potentiel métabolique de l'insuline icodec est semblable à celui de l'insuline humaine.

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycérol
Métacrésol
Phénol
Acétate de zinc
Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Awikli ne doit pas être ajouté aux solutés de perfusion.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

Durée de conservation après la première utilisation du stylo

Après la première utilisation ou gardé sur soi en réserve, le médicament peut être conservé pour une durée maximale de 12 semaines. À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Peut être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant la première utilisation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement.
Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière.

Après la première utilisation ou gardé sur soi en réserve

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution de 1, 1,5 ou 3 ml en cartouche (verre de type I) munie d'un piston (halobutyle) et d'un bouchon en caoutchouc laminé (halobutyle/polyisoprène) contenue dans un stylo prérempli multidose jetable en polypropylène, polyoxyméthylène, polycarbonate et acrylonitrile butadiène styrène. Le

porte-capuchon de la cartouche plus longue contenant 3 ml (2 100 unités de solution) est conçu comme un clip sur le capuchon du stylo injecteur.

Le stylo prérempli est conçu pour être utilisé avec les aiguilles à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm.

Le corps du stylo est vert tandis que l'étiquette du stylo est d'un vert plus foncé, avec un cadre de couleur jaune indiquant la concentration. L'emballage extérieur est vert avec la concentration indiquée dans un cadre de couleur jaune.

Présentation

Stylo prérempli d'Awikli contenant 700 unités d'insuline icodec dans 1 ml de solution.

- 1 stylo prérempli (sans aiguilles).
- 1 stylo prérempli et 9 aiguilles NovoFine Plus à usage unique.
- 1 stylo prérempli et 14 aiguilles NovoFine Plus à usage unique.

Stylo prérempli d'Awikli contenant 1 050 unités d'insuline icodec dans 1,5 ml de solution.

- 1 stylo prérempli (sans aiguilles).
- 1 stylo prérempli et 13 aiguilles NovoFine Plus à usage unique.
- 1 stylo prérempli et 14 aiguilles NovoFine Plus à usage unique.
- emballage multiple contenant 2 (2 boîtes de 1) stylos préremplis avec 26 (2 boîtes de 13) aiguilles NovoFine Plus à usage unique.
- emballage multiple contenant 2 (2 boîtes de 1) stylos préremplis avec 28 (2 boîtes de 14) aiguilles NovoFine Plus à usage unique.

Stylo prérempli d'Awikli contenant 2 100 unités d'insuline icodec dans 3 ml de solution.

- 1 stylo prérempli (sans aiguilles).
- 2 stylos préremplis (sans aiguilles).
- 1 stylo prérempli et 13 aiguilles NovoFine Plus à usage unique.
- 1 stylo prérempli et 14 aiguilles NovoFine Plus à usage unique.
- emballage multiple contenant 2 (2 boîtes de 1) stylos préremplis avec 26 (2 boîtes de 13) aiguilles NovoFine Plus à usage unique.
- emballage multiple contenant 2 (2 boîtes de 1) stylos préremplis avec 28 (2 boîtes de 14) aiguilles NovoFine Plus à usage unique.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament est réservé à l'utilisation par un seul patient.

Awikli ne doit pas être utilisé si la solution n'est pas limpide et incolore.

Awikli ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Une aiguille neuve doit toujours être fixée avant chaque injection. Les aiguilles ne doivent pas être réutilisées. Les aiguilles doivent être jetées immédiatement après utilisation.

En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice.

Consulter la notice pour des instructions détaillées d'utilisation.

Tout déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Awikli 700 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

EU/1/24/1815/001

EU/1/24/1815/002

EU/1/24/1815/003

EU/1/24/1815/004

EU/1/24/1815/005

EU/1/24/1815/006

EU/1/24/1815/007

EU/1/24/1815/008

EU/1/24/1815/009

EU/1/24/1815/010

EU/1/24/1815/011

EU/1/24/1815/012

EU/1/24/1815/013

EU/1/24/1815/014

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Novo Nordisk A/S
Hallas Alle 1
DK-4400 Kalundborg
Danemark

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- À la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- Dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir un guide éducatif avant la commercialisation, destiné à tous les patients qui seront traités par Awiqli. Le guide éducatif vise à sensibiliser les patients à l'introduction de la dose supplémentaire unique et à décrire les principaux points d'utilisation afin de minimiser le risque d'erreurs médicamenteuses dues à des confusions et lors du remplacement de l'insuline basale quotidienne par Awiqli, administré fois par semaine pour le traitement du diabète.

Le guide éducatif contient des informations et des instructions relatives aux éléments essentiels suivants :

Erreurs médicamenteuses dues au remplacement de l'insuline basale quotidienne :

- Informations sur l'utilisation d'une dose supplémentaire unique lors de l'instauration d'Awiqli.
- Principales différences entre la première et la deuxième dose d'Awiqli.

Erreurs médicamenteuses dues à une éventuelle confusion :

- Instructions de respecter strictement le schéma posologique hebdomadaire tel que prescrit par le professionnel de santé.
- Instructions de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter toute confusion accidentelle entre Awiqli et d'autres produits.
- Instructions de toujours utiliser la dose recommandée par le professionnel de santé.
- Instructions de toujours utiliser le compteur de dose et l'indicateur de dose pour sélectionner la dose. Ne pas compter les clics du stylo pour sélectionner la dose.
- Instructions de vérifier le nombre d'unités sélectionnées avant d'injecter l'insuline hebdomadaire.
- Instructions pour les patients aveugles ou malvoyants afin de toujours se faire aider/assister par une autre personne ayant une bonne vision et qui est formée à l'utilisation de dispositif médical d'insuline.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché définit le contenu final du guide éducatif, ainsi que d'un plan de communication, avec l'autorité nationale compétente de chaque État membre avant la distribution du guide éducatif dans l'État membre.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (BOÎTES INDIVIDUELLES)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Awikli 700 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
insuline icodec

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 ml de solution contient 700 unités d'insuline icodec (équivalent à 26,8 mg).

Chaque stylo prérempli contient 700 unités d'insuline icodec dans 1 ml de solution

Chaque stylo prérempli contient 1 050 unités d'insuline icodec dans 1,5 ml de solution

Chaque stylo prérempli contient 2 100 unités d'insuline icodec dans 3 ml de solution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : glycérol, métacrésol, phénol, acétate de zinc, chlorure de sodium, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution injectable en stylo prérempli

FlexTouch

1 x 1 ml stylo prérempli (700 unités)

1 x 1 ml stylo prérempli (700 unités) avec 9 aiguilles à usage unique

1 x 1 ml stylo prérempli (700 unités) avec 14 aiguilles à usage unique

1 x 1,5 ml stylo prérempli (1 050 unités)

1 x 1,5 ml stylo prérempli (1 050 unités) avec 13 aiguilles à usage unique

1 x 1,5 ml stylo prérempli (1 050 unités) avec 14 aiguilles à usage unique

1 x 3 ml stylo prérempli (2 100 unités)

2 x 3 ml stylo prérempli (2 100 unités)

1 x 3 ml stylo prérempli (2 100 unités) avec 13 aiguilles à usage unique

1 x 3 ml stylo prérempli (2 100 unités) avec 14 aiguilles à usage unique

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

voie sous-cutanée

une fois par semaine

Le stylo affiche la dose

Une graduation correspond à 10 unités

Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

À utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore
Réservé à l'utilisation par un seul patient
Utilisez une aiguille neuve pour chaque injection
Les aiguilles ne sont pas incluses

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après la première ouverture : à utiliser dans les 12 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Après la première ouverture : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Peut être conservé au réfrigérateur.
Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille en toute sécurité après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1815/001 1 stylo prérempli de 1 ml
EU/1/24/1815/002 1 stylo prérempli de 1 ml (avec 9 aiguilles)
EU/1/24/1815/003 1 stylo prérempli de 1 ml (avec 14 aiguilles)
EU/1/24/1815/004 1 stylo prérempli de 1,5 ml
EU/1/24/1815/005 1 stylo prérempli de 1,5 ml (avec 13 aiguilles)
EU/1/24/1815/006 1 stylo prérempli de 1,5 ml (avec 14 aiguilles)
EU/1/24/1815/009 1 stylo prérempli de 3 ml
EU/1/24/1815/011 1 stylo prérempli de 3 ml (avec 13 aiguilles)
EU/1/24/1815/012 1 stylo prérempli de 3 ml (avec 14 aiguilles)
EU/1/24/1815/010 2 stylos préremplis de 3 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Awikli 700

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC CADRE BLEU)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Awikli 700 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
insuline icodec

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 ml de solution contient 700 unités d'insuline icodec (équivalent à 26,8 mg).

Chaque stylo prérempli contient 1 050 unités d'insuline icodec dans 1,5 ml de solution
Chaque stylo prérempli contient 2 100 unités d'insuline icodec dans 3 ml de solution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : glycérol, métacrésol, phénol, acétate de zinc, chlorure de sodium, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution injectable en stylo prérempli
FlexTouch

Emballage multiple : 2 (2 boîtes de 1) stylos préremplis de 1,5 ml (1 050 unités) avec 26 aiguilles à usage unique

Emballage multiple : 2 (2 boîtes de 1) stylos préremplis de 1,5 ml (1 050 unités) avec 28 aiguilles à usage unique

Emballage multiple : 2 (2 boîtes de 1) stylos préremplis de 3 ml (2 100 unités) avec 26 aiguilles à usage unique

Emballage multiple : 2 (2 boîtes de 1) stylos préremplis de 3 ml (2 100 unités) avec 28 aiguilles à usage unique

2 x 1,5 ml
2 x 3 ml

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
voie sous-cutanée

une fois par semaine
Le stylo affiche la dose
Une graduation correspond à 10 unités

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

À utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore
Réservé à l'utilisation par un seul patient
Utilisez une aiguille neuve pour chaque injection

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après la première ouverture : à utiliser dans les 12 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Après la première ouverture : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Peut être conservé au réfrigérateur.
Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille en toute sécurité après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1815/007 2 (2 boîtes de 1) stylos préremplis de 1,5 ml (avec 26 aiguilles)
EU/1/24/1815/008 2 (2 boîtes de 1) stylos préremplis de 1,5 ml (avec 28 aiguilles)
EU/1/24/1815/013 2 (2 boîtes de 1) stylos préremplis de 3 ml (avec 26 aiguilles)
EU/1/24/1815/014 2 (2 boîtes de 1) stylos préremplis de 3 ml (avec 28 aiguilles)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Awiqli 700

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTÉRIEUR

BOÎTE INTÉRIEURE DE L'EMBALLAGE MULTIPLE (SANS CADRE BLEU)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Awikli 700 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
insuline icodec

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 ml de solution contient 700 unités d'insuline icodec (équivalent à 26,8 mg)

Chaque stylo prérempli contient 1 050 unités d'insuline icodec dans 1,5 ml de solution

Chaque stylo prérempli contient 2 100 unités d'insuline icodec dans 3 ml de solution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : glycérol, métacrésol, phénol, acétate de zinc, chlorure de sodium, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

FlexTouch

1 x 1,5 ml stylo prérempli (1 050 unités) avec 13 aiguilles à usage unique. Élément d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément

1 x 1,5 ml stylo prérempli (1 050 unités) avec 14 aiguilles à usage unique. Élément d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément

1 x 3 ml stylo prérempli (2 100 unités) avec 13 aiguilles à usage unique. Élément d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément

1 x 3 ml stylo prérempli (2 100 unités) avec 14 aiguilles à usage unique. Élément d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
voie sous-cutanée

une fois par semaine

Le stylo affiche la dose.

Une graduation correspond à 10 unités

Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

À utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore
Réservé à l'utilisation par un seul patient
Utilisez une aiguille neuve pour chaque injection

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après la première ouverture : à utiliser dans les 12 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Après la première ouverture : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Peut être conservé au réfrigérateur.
Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille en toute sécurité après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1815/007 2 (2 boîtes de 1) stylos préremplis de 1,5 ml (avec 26 aiguilles)
EU/1/24/1815/008 2 (2 boîtes de 1) stylos préremplis de 1,5 ml (avec 28 aiguilles)
EU/1/24/1815/013 2 (2 boîtes de 1) stylos préremplis de 3 ml (avec 26 aiguilles)
EU/1/24/1815/014 2 (2 boîtes de 1) stylos préremplis de 3 ml (avec 28 aiguilles)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Awiqli 700

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU STYLO

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Awikli 700 unités/ml, solution injectable
insuline icodec
FlexTouch
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

voie sous-cutanée
une fois par semaine

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml
1,5 ml
3 ml

6. AUTRE

Novo Nordisk A/S

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Awikli 700 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli insuline icodec

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Awikli et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Awikli
3. Comment utiliser Awikli
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Awikli
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Awikli et dans quels cas est-il utilisé

Awikli contient de « l'insuline icodec ». Awikli, utilisé pour traitement du diabète chez les adultes, est un type d'insuline appelé « insuline basale d'action prolongée ».

Le diabète est une maladie où votre corps ne produit pas suffisamment d'insuline (une hormone qui contrôle la quantité de sucre dans le sang). La substance active d'Awikli, l'insuline icodec, est une insuline de substitution qui agit de la même manière que l'insuline naturelle, mais plus longtemps. Cela signifie qu'elle fait baisser longuement et continuellement le taux de sucre dans le sang. Il suffit donc de l'injecter une fois par semaine.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Awikli

N'utilisez jamais Awikli

- si vous êtes allergique à l'insuline icodec ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Awikli.

Avant d'utiliser Awikli, il est important que vous preniez connaissance des éléments suivants :

- L'hypoglycémie (faible taux de glucose dans le sang) peut survenir si votre dose d'Awikli est trop élevée, si vous manquez un repas ou si vous faites un exercice physique intense et imprévu. D'autres facteurs peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie, tels que le changement de la zone d'injection, une maladie (vomissements, diarrhée et fièvre), la consommation d'alcool et l'utilisation d'autres médicaments. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent généralement soudainement (voir les informations dans l'encadré à la fin de cette notice). Une hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de conscience et/ou des crises d'épilepsie et peut provoquer une

altération temporaire ou permanente des fonctions cérébrales, voire le décès. Si vous êtes en hypoglycémie, suivez les conseils figurant dans l'encadré à la fin de cette notice concernant les taux faibles de sucre dans le sang.

- Si vous avez un diabète de type 1, le risque d'hypoglycémie peut être plus élevé.
- L'hyperglycémie (taux élevé de glucose dans le sang) peut survenir si la dose d'Awikli est insuffisante et/ou si le traitement est interrompu ou si vous avez une maladie associée, en particulier d'une infection. Les symptômes de l'hyperglycémie se développent généralement progressivement sur une période de quelques heures ou de quelques jours (voir les informations dans l'encadré à la fin de cette notice). Une hyperglycémie non traitée peut conduire à une acidocétose diabétique (une complication grave du diabète avec des niveaux élevés de corps cétoniques dans le sang). Si vous êtes en hyperglycémie, suivez les conseils figurant dans l'encadré à la fin de cette notice concernant les taux élevés de sucre dans le sang.
- Changement après d'autres médicaments à base d'insuline – votre médecin devra peut-être ajuster la dose d'insuline si vous passez d'une insuline basale une ou deux fois par jour à Awikli, insuline basale administrée une fois par semaine. Il est important de toujours vérifier que vous vous injectez la dose correcte, particulièrement lors de la première et la deuxième injection d'Awikli, puisque votre médecin peut vous prescrire une dose plus élevée pour la première injection, suivie d'une dose plus faible. Suivez toujours les recommandations de votre médecin concernant la quantité de médicament que vous devez prendre. Voir la rubrique 3.
- Si vous prenez de la pioglitazone avec Awikli, contactez votre médecin si vous avez des signes ou des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive (lorsque le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) tels qu'un essoufflement, une fatigue, une rétention d'eau, une prise de poids et un gonflement des chevilles.
- Problèmes au niveau des yeux – une amélioration rapide de l'équilibre du taux de sucre dans le sang peut entraîner une aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique (une affection oculaire qui peut entraîner la perte de la vue et la cécité chez les personnes atteintes de diabète). Si vous avez des problèmes au niveau des yeux, adressez-vous à votre médecin.
- Assurez-vous d'utiliser le bon type et la bonne dose d'insuline – vérifiez toujours l'étiquette sur votre stylo d'insuline avant chaque injection pour éviter les confusions accidentelles avec d'autres insulines. Si vous êtes aveugle ou malvoyant, faites-vous aider par une autre personne ayant une bonne vision et qui est formée à l'utilisation de stylo prérempli.

Changements cutanés à l'endroit où l'injection est administrée

Le site d'injection doit être changé régulièrement pour éviter les changements dans le tissu adipeux sous la peau. Ces changements comprennent un épaissement ou un affinement de la peau ou des grosseurs sous la peau.

Ce médicament risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaissement (voir rubrique 3 Comment utiliser Awikli).

Contactez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous remarquez des changements cutanés à l'endroit où l'injection est faite et si vous réalisez actuellement les injections dans ces zones affectées avant de commencer à les effectuer dans une autre zone. Votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'Awikli ou celle d'autres médicaments antidiabétiques si besoin.

Anticorps anti-insuline

Le traitement avec Awikli peut entraîner la production par l'organisme d'anticorps dirigés contre l'insuline (molécules pouvant affecter le traitement avec l'insuline). Ceci peut nécessiter très rarement un changement de votre dose d'insuline.

Enfants et adolescents

N'administrez pas ce médicament à des enfants et des adolescents âgés de 0 à 18 ans. Cela est dû au fait qu'il n'existe aucune expérience avec l'utilisation d'Awikli chez les enfants ou les adolescents.

Autres médicaments et Awiqli

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments influent sur votre taux de sucre dans le sang, il se peut donc que votre dose d'Awiqli doive être modifiée.

Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement par Awiqli sont indiqués ci-dessous.

Vous pourriez avoir besoin d'une dose plus faible ou votre taux de sucre dans le sang pourrait chuter (hypoglycémie) si vous prenez :

- d'autres médicaments pour le traitement du diabète (par voie orale ou injection)
- des sulfonamides, contre les infections
- des stéroïdes anabolisants, tels que la testostérone
- des bêtabloquants, par exemple, contre l'hypertension artérielle. Il peut alors être plus difficile de reconnaître les signes annonciateurs d'un taux de sucre dans le sang trop bas (voir les informations dans l'encadré à la fin de cette notice. Signes annonciateurs d'un taux de sucre dans le sang trop bas)
- de l'acide acétylsalicylique (et autres salicylés), contre la douleur et une légère fièvre
- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), contre la dépression
- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), contre certains problèmes cardiaques ou l'hypertension artérielle.

Vous pourriez avoir besoin d'une dose plus forte ou votre taux de sucre dans le sang pourrait augmenter (hyperglycémie) si vous prenez :

- du danazol, contre l'endométriose
- des contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- des hormones thyroïdiennes, en cas de problèmes thyroïdiens
- de l'hormone de croissance, en cas de déficit en hormone de croissance
- des glucocorticoïdes, tels que la cortisone, contre l'inflammation
- des sympathomimétiques, tels que l'épinéphrine (adrénaline), le salbutamol ou la terbutaline, contre l'asthme
- des thiazidiques, contre l'hypertension artérielle ou si votre corps garde trop d'eau (rétention hydrique).

L'**octréotide et le lanréotide** (pour une maladie rare impliquant une trop grande quantité d'hormone de croissance [acromégalie]) peuvent augmenter ou diminuer votre taux de sucre dans le sang.

La **pioglitazone** (un médicament contre le diabète administré par voie orale pour le diabète de type 2).

Certains patients ayant un diabète de type 2 ancien, présentant des maladies cardiaques ou ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral, et traités par la pioglitazone en association avec de l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque.

- Informez votre médecin immédiatement si vous avez des signes d'une insuffisance cardiaque, tels qu'essoufflement, une fatigue, une rétention d'eau, une prise de poids et un gonflement des chevilles.

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous (ou si vous n'êtes pas sûr[e]), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'injecter Awiqli, car l'ajustement de la dose d'insuline hebdomadaire en lien avec l'interaction avec d'autres médicaments pourrait être différent.

Awiqli avec de l'alcool

Si vous buvez de l'alcool, la dose d'Awiqli dont vous pourriez avoir besoin pourrait changer. Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer. Cela signifie que vous devez vérifier votre taux de sucre dans le sang plus souvent que d'habitude lorsque vous buvez de l'alcool.

Grossesse et allaitement

On ne sait pas si ou comment Awiqli peut affecter un fœtus. Par conséquent, vous devez arrêter le traitement avec ce médicament si vous êtes une femme en âge de procréer et que vous essayez de tomber enceinte. Si vous tombez enceinte pendant que vous utilisez ce médicament, contactez votre médecin pour obtenir des conseils.

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel et on ne peut être exclure un risque pour le bébé. Par conséquent, Awiqli ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et il convient de décider si vous devez arrêter le traitement avec ce médicament ou si vous devez cesser d'allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Awiqli n'a pas d'effets ou des effets négligeables sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines, mais modifie les taux de sucre dans le sang. Un taux de sucre dans le sang trop bas ou trop élevé peut affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines. Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas ou trop élevé, vos capacités de concentration et de réaction peuvent être altérées. Ceci peut représenter un danger pour vous ou pour les autres. Demandez à votre médecin ou votre infirmier/ère de vous conseiller si :

- vous avez souvent un taux de sucre trop bas dans le sang
- vous avez des difficultés à savoir si votre taux de sucre dans le sang est trop bas.

Information importante concernant certains composants d'Awiqli

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Awiqli

Awiqli est administré **une fois par semaine**.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Awiqli est une insuline à action prolongée. Elle peut être utilisée avec des insulines d'action courte ou rapide.

Dans le diabète de type 2 :

- Awiqli peut être utilisé avec des comprimés ou des injections contre le diabète, y compris des insulines d'action courte ou rapide.

Dans le diabète de type 1 :

- Awiqli doit toujours être utilisé avec des insulines d'action courte ou rapide.
- si vous avez récemment été diagnostiqué avec un diabète de type 1 (vous n'êtes pas déjà sous traitement d'insuline), Awiqli n'est pas adapté pour vous.

Si vous êtes aveugle ou malvoyant et si vous ne pouvez pas lire le compteur de dose sur le stylo, n'utilisez pas ce stylo sans assistance. Faites appel à une personne ayant une bonne vue et qui a été formée à l'utilisation du stylo prérempli.

Ce que contiennent les stylos

Le stylo prérempli peut délivrer une dose de 10 à 700 unités en une injection par paliers de 10 unités.

- Awiqli 700 unités/ml (1 ml) contient 700 unités
- Awiqli 700 unités/ml (1,5 ml) contient 1 050 unités
- Awiqli 700 unités/ml (3 ml) contient 2 100 unités

Le compteur de dose du stylo prérempli montre le nombre d'unités d'insuline que vous devez injecter. Pour cette raison, ne procédez à aucun recalcul de dose. Le stylo prérempli de 700 unités/ml peut délivrer une dose de 10 à 700 unités en une injection par paliers de 10 unités.

Quand utiliser Awiqli

Awiqli est une insuline basale à utiliser **une fois par semaine**.

- Vous devez injecter Awiqli le même jour chaque semaine.
- Vous pouvez prendre le médicament, à tout moment de la journée.

Quelle quantité injecter

Votre médecin et vous-même déciderez ensemble :

- de la quantité d'Awiqli dont vous aurez besoin chaque semaine
- à quel moment contrôler votre taux de sucre dans le sang
- quand vous avez besoin d'une dose plus élevée ou plus faible, car votre médecin peut modifier votre dose en fonction de votre taux de sucre dans le sang
- si votre traitement doit être ajusté lors de l'utilisation d'autres médicaments.

Dose lors du passage à Awiqli après une insuline basale une ou deux fois par jour

Votre dose hebdomadaire d'Awiqli dépend de votre dose actuelle d'insuline basale. Votre médecin vous prescrira la dose qui couvre votre besoin hebdomadaire en insuline basale.

- Pour la première injection uniquement, vous devrez peut-être prendre une dose plus élevée d'Awiqli. Cette dose ne concerne que la première injection ; n'utiliser cette dose pour la deuxième injection et les injections suivantes. Veuillez discuter avec votre médecin de la quantité que vous devriez prendre pour votre première injection .
- Votre dose doit être basée sur vos mesures de taux de sucre dans le sang. Votre médecin décidera avec vous de la quantité d'Awiqli que vous recevrez chaque semaine.
- Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes.

Utilisation chez les personnes âgées (65 ans et plus)

Awiqli peut être utilisé chez les personnes âgées.

Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie

Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie, il pourra être nécessaire de contrôler plus souvent votre taux de sucre dans le sang.

Avant l'injection d'Awiqli

Avant d'utiliser Awiqli pour la première fois, lisez les instructions qui accompagnent cet emballage. Vérifiez le nom sur l'étiquette du stylo pour vous assurer qu'il s'agit bien d'Awiqli 700 unités/ml.

Comment injecter

- Injectez Awiqli sous la peau (injection sous-cutanée). Ne l'injectez pas dans une veine ou dans un muscle.
- Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont les cuisses, le haut des bras ou le ventre (abdomen).
- Changez à chaque fois d'endroit où vous injectez ce médicament. Cela permet de réduire le risque de développer des grosseurs et des marques sur la peau (voir rubrique 2).
- Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. Cela réduit le risque de contamination, d'infection et d'obstruction des aiguilles, qui peuvent provoquer une administration incorrecte. Jetez les aiguilles de manière sécurisée après chaque utilisation.
- N'utilisez pas de seringue pour prélever la solution du stylo, afin d'éviter des erreurs de dose et un surdosage potentiel.

Les instructions détaillées d'utilisation figurent au verso de cette notice.

Vous ne devez pas utiliser Awiqli

- dans les pompes à perfusion d'insuline
- si le stylo est endommagé ou n'a pas été conservé correctement (voir rubrique 5)
- si des particules sont visibles - la solution doit être limpide et incolore.

Si vous avez utilisé plus d'Awiqli que vous n'auriez dû

Si vous utilisez une trop grande quantité de ce médicament, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop bas (hypoglycémie). Voir les directives dans l'encadré à la fin de la notice – Taux de sucre dans le sang trop bas (hypoglycémie).

Si vous oubliez d'utiliser Awiqli

Si vous êtes diabétique de type 1

- Injectez-le dès que vous vous en rendez compte. Vous devez ensuite vous injecter Awiqli une semaine après l'injection de la dose oubliée. Ce jour deviendra votre nouveau jour d'injection hebdomadaire d'Awiqli. Continuez à vous injecter une fois par semaine par la suite.
- Si vous souhaitez revenir à votre jour d'injection habituel, vous pouvez le faire en accord avec votre médecin en prolongeant l'intervalle entre les doses suivantes.
- Si vous n'êtes pas sûr(e) de quand prendre votre médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous êtes un patient diabétique de type 2

- S'il s'est écoulé 3 jours ou moins depuis que vous auriez dû vous injecter Awiqli, injectez-le dès que vous vous en rendez compte. Puis injectez la dose suivante le jour habituel de l'injection.
- Si cela fait plus de 3 jours que vous auriez dû vous injecter l'Awiqli, injectez-le dès que vous vous en souvenez. Vous devez vous injecter la dose suivante d'Awiqli une semaine après l'injection de la dose oubliée. Si vous souhaitez revenir à votre jour d'injection habituel, vous pouvez le faire en accord avec votre médecin en prolongeant l'intervalle entre les doses suivantes.
- Continuez l'injection une fois par semaine par la suite.
- Si vous n'êtes pas sûr(e) de quand prendre votre médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous arrêtez d'utiliser Awiqli

N'arrêtez pas d'utiliser Awiqli sans en avoir parlé à votre médecin. Si vous arrêtez d'utiliser ce médicament, cela peut entraîner un taux de sucre dans le sang très élevé (hyperglycémie) et une acidocétose (une pathologie où il y a trop d'acide dans le sang). Voir les conseils dans l'encadré à la fin de la notice – Taux de sucre dans le sang trop élevé (hyperglycémie).

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Hypoglycémie (taux de sucre trop bas dans le sang) – très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- Cela peut être très grave
 - Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas, vous pouvez perdre connaissance.
 - Une hypoglycémie grave peut entraîner des lésions cérébrales et peut menacer le pronostic vital.
- Si vous ressentez les symptômes d'un faible taux de sucre dans le sang, essayez immédiatement d'augmenter votre taux de sucre dans le sang. Voir les conseils « Taux de sucre dans le sang trop bas (hypoglycémie) » ci-dessous.

Réactions d'hypersensibilité – peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Les signes d'une réaction allergique grave sont :

- sensation de malaise (étourdissement)
- difficultés à respirer
- rythme cardiaque rapide ou sensation de vertige
- nausée et vomissement
- réactions locales telles qu'une éruption cutanée, un gonflement ou des démangeaisons se propagent à d'autres parties de votre corps
- transpiration et perte de conscience.

Si vous avez une réaction allergique grave à Awiqli, arrêtez d'utiliser ce médicament et consultez immédiatement un médecin. Une réaction allergique grave peut mettre la vie en danger si le gonflement de la gorge bloque les voies respiratoires.

Modifications cutanées à l'endroit où l'injection est administrée – rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Si vous injectez ce médicament trop souvent au même endroit, le tissu adipeux peut s'amincir (lipoatrophie) ou s'épaissir (lipohypertrophie).
- Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée) si vous injectez souvent de l'insuline au même endroit. La fréquence à laquelle cela se produit est indéterminée.
- Ce médicament risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaississement.
- Changez de site d'injection à chaque injection pour éviter de telles modifications cutanées.

Les autres effets indésirables incluent :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Problèmes de peau au site d'injection tels que des ecchymoses, des saignements, une douleur ou une sensation d'inconfort, des rougeurs, des gonflements, des démangeaisons.
- Œdème périphérique (gonflement, en particulier des chevilles et des pieds, dû à une rétention d'eau).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Awiqli

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant la première utilisation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement.

Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière.

Après la première utilisation ou gardé sur soi en réserve

Vous pouvez garder votre stylo prérempli Awiqli (FlexTouch) sur vous et le conserver à température ambiante (inférieure à 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pour une durée maximale de 12 semaines.

Conservez toujours le capuchon sur le stylo quand vous ne l'utilisez pas, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Awiqli

- La substance active est l'insuline icodec. Chaque ml de solution contient 700 unités d'insuline icodec. Chaque stylo prérempli contient 700, 1 050 ou 2 100 unités d'insuline icodec dans 1 ml, 1,5 ml ou 3 ml de solution respectivement.
- Les autres composants sont le glycérol, le métacrésol, le phénol, l'acétate de zinc, le chlorure de sodium, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2).

Comment se présente Awiqli et contenu de l'emballage extérieur

Awiqli se présente sous la forme d'une solution injectable limpide et incolore en stylo prérempli.

L'emballage extérieur est vert et le dosage « 700 unités/ml » est indiqué dans une cadre de couleur jaune. Le corps du stylo est vert tandis que l'étiquette du stylo est d'un vert plus foncé, avec une cadre de couleur jaune indiquant la concentration.

Présentation

- Présentation de 1 stylo prérempli de 1 ml (sans aiguilles).
- Présentation de 1 stylo prérempli de 1 ml (avec 9 ou 14 aiguilles NovoFine Plus à usage unique).
- Présentation de 1 stylo prérempli de 1,5 ml (sans aiguilles).
- Présentation de 1 stylo prérempli de 1,5 ml (avec 13 ou 14 aiguilles NovoFine Plus à usage unique).
- Emballage multiple de 2 stylos préremplis de 1,5 ml (avec 26 ou 28 aiguilles NovoFine Plus à usage unique).
- Présentation de 1 stylo prérempli de 3 ml (sans aiguilles).
- Présentation de 2 stylos préremplis de 3 ml (sans aiguilles).
- Présentation de 1 stylo prérempli de 3 ml (avec 13 ou 14 aiguilles NovoFine Plus à usage unique).
- Emballage multiple de 2 stylos préremplis de 3 ml (avec 26 ou 28 aiguilles NovoFine Plus à usage unique).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

HYPERGLYCÉMIE ET HYPOGLYCÉMIE

Effets généraux du traitement du diabète

Taux de sucre dans le sang trop bas (hypoglycémie)

Cela peut se produire si vous :

- buvez de l'alcool
- utilisez trop d'insuline
- faites de l'exercice plus intensément que d'habitude
- mangez trop peu ou sautez un repas.

Signes annonciateurs d'un taux de sucre dans le sang trop bas – ces derniers peuvent apparaître soudainement :

- maux de tête
- pouls rapide
- sensation de malaise ou de faim intense
- sueurs froides ou peau froide et pâle
- modifications transitoires de votre vue
- tremblement ou sensation de nervosité ou d'anxiété
- sensation de fatigue, faiblesse et somnolence inhabituelles
- troubles de l'élocution, sensation de confusion, difficultés de concentration.

Que faire si votre taux de sucre dans le sang est trop bas :

- Avalez des comprimés de glucose ou un autre aliment riche en sucre, comme des bonbons, des biscuits ou du jus de fruit (vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre, si nécessaire).
- Mesurez votre taux de sucre dans le sang, si possible, et reposez-vous. Vous devrez peut-être mesurer votre taux de sucre dans le sang plusieurs fois. En effet, avec des insulines basales comme Awiqli, l'augmentation du taux de sucre dans le sang peut être retardée.
- Attendez ensuite que les signes d'un taux de sucre trop bas dans le sang aient disparu ou que votre taux de sucre dans le sang se soit stabilisé. Puis continuez votre insuline comme d'habitude.
- Si vous êtes diabétique de type 1 et que vous présentez plusieurs épisodes de taux de sucre trop bas dans le sang, vous devez consulter votre médecin.

Ce que les autres doivent faire si vous vous évanouissez

Dites à toutes les personnes avec lesquelles vous passez du temps que vous êtes diabétique. Dites-leur ce qui pourrait se passer lorsque votre taux de sucre dans le sang est trop bas, comme le risque d'évanouissement.

Dites-leur que, si vous vous évanouissez, elles doivent :

- vous allonger sur le côté
- faire appel immédiatement à une aide médicale
- **ne pas** vous donner à boire ou à manger car vous risquez de vous étouffer.

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement avec une administration de glucagon. Seule une personne ayant appris à le faire peut vous faire cette injection.

- Si on vous administre du glucagon, vous devrez aussi absorber du sucre ou un aliment sucré dès que vous reprendrez connaissance.
- Si vous ne répondez pas au glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.

Si une hypoglycémie sévère n'est pas traitée à temps, cela peut provoquer des lésions cérébrales. Ces lésions peuvent être de courte ou de longue durée. Cela peut même conduire au décès.

Adressez-vous à votre médecin si :

- votre taux de sucre dans le sang a été si bas que vous avez perdu connaissance
- vous avez utilisé du glucagon
- vous avez eu récemment plusieurs fois un taux de sucre trop bas dans le sang.

Il peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

Taux de sucre dans le sang trop élevé (hyperglycémie)

Cela peut se produire si :

- vous buvez de l'alcool
- vous avez une infection ou de la fièvre
- vous n'avez pas utilisé suffisamment d'insuline
- vous avez mangé davantage ou fait moins d'exercice que d'habitude
- vous continuez à utiliser moins d'insuline que nécessaire
- vous oubliez d'utiliser votre insuline ou arrêtez de l'utiliser sans en parler à votre médecin.

Signes annonciateurs d'un taux de sucre trop élevé dans le sang – ils apparaissent habituellement de façon progressive :

- sensation de soif
- rougeur ou sécheresse cutanée
- perte d'appétit
- somnolence ou fatigue
- miction plus fréquente
- bouche sèche ou haleine fruitée (acétone)
- sensation de malaise (nausée ou vomissement).

Ces signes peuvent indiquer un état très grave appelé acidocétose. Il s'agit d'une accumulation d'acide dans le sang parce que l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre. En l'absence de traitement, l'acidocétose peut entraîner un coma diabétique et éventuellement le décès.

Que faire si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé :

- contrôlez votre taux de sucre dans le sang.
- recherchez la présence de corps cétoniques dans vos urines ou votre sang.
- obtenir immédiatement de l'aide médicale.

Instructions d'utilisation

Avant de commencer à utiliser votre aiguille et votre stylo Awiqli, **lisez toujours attentivement ces instructions** et discutez avec votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien de la façon d'injecter correctement Awiqli.

Le stylo Awiqli est un stylo jetable prérempli contenant 700 unités/ml d'insuline icodéc. Vous pouvez injecter de 10 à 700 unités en une seule injection par semaine.

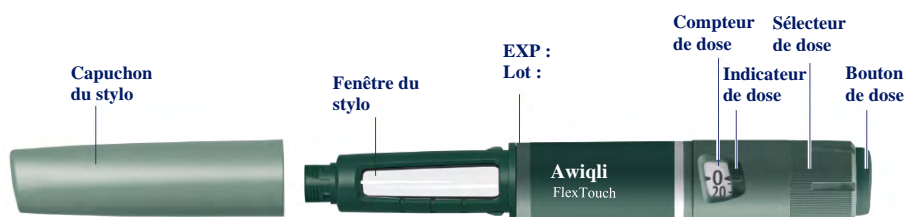
Commencez toujours par vérifier l'étiquette de votre stylo pour vous assurer qu'il contient Awiqli 700 unités/ml.

Votre stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine Plus, NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm.

Injection une fois par semaine

Stylo Awiqli

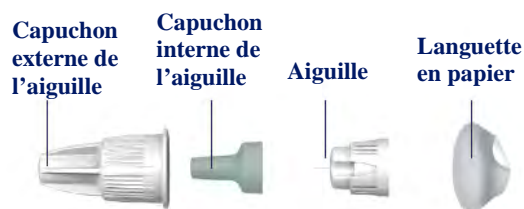
Veillez noter : La taille de votre stylo peut être différente de celle du stylo présenté sur l'image. Ces instructions s'appliquent à tous les stylos Awiqli.



À propos de vos aiguilles

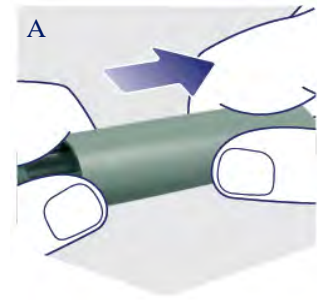
Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. Vérifiez l'écoulement comme décrit à l'étape 2 et utilisez une aiguille neuve pour chaque injection. Veillez à toujours retirer l'aiguille après chaque utilisation.

Aiguille NovoFine Plus (exemple)

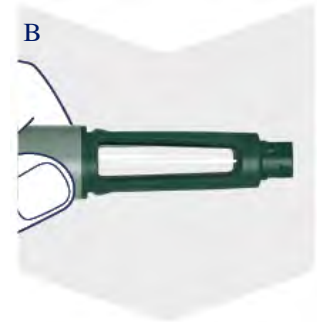


Étape 1 Préparation de votre stylo avec une aiguille neuve

- **Contrôlez le nom et la concentration sur l'étiquette de votre stylo** pour vous assurer qu'il contient de l'insuline icodec 700 unités/ml.
- Retirez le capuchon du stylo. Voir Figure A.



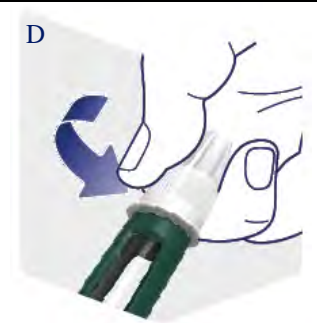
- **Vérifiez toujours que l'insuline dans votre stylo est limpide et incolore.**
- Regardez à travers la fenêtre du stylo. Si l'insuline paraît trouble ou contient des particules, n'utilisez pas le stylo. Voir Figure B.



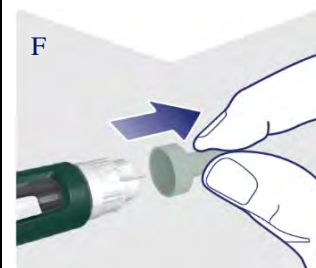
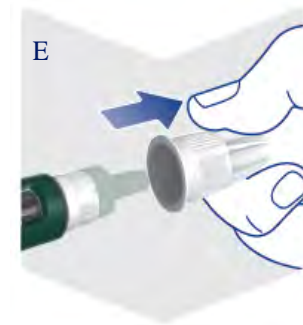
- **Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection.**
- Vérifiez que la languette en papier et le capuchon extérieur de l'aiguille ne sont pas endommagés. Si vous constatez des dommages, cela pourrait affecter la stérilité. Jetez l'aiguille et utilisez-en une neuve.
- Prenez une aiguille neuve et déchirez la languette.
- **Ne fixez pas d'aiguille neuve au stylo tant que vous n'êtes pas prêt(e) à faire l'injection.** Voir Figure C.



- **Insérez l'aiguille de manière bien droite sur le stylo. Tournez jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée.** Voir Figure D.
- **L'aiguille est protégée par deux capuchons. Vous devez retirer les deux capuchons.** Si vous oubliez de retirer les deux capuchons, vous ne pourrez pas vous injecter Awiqli.



- Retirez le capuchon externe de l'aiguille et mettez-le de côté. Vous en aurez besoin pour retirer l'aiguille du stylo en toute sécurité après l'injection. Voir Figure E.
- **Retirez le capuchon intérieur de l'aiguille et jetez-le.** Voir Figure F.
- Une goutte d'Awikli peut apparaître au bout de l'aiguille. Cela est normal, mais vous devez toujours vérifier l'écoulement d'Awikli avant chaque injection. Voir « **Étape 2** ».
- **N'utilisez jamais une aiguille pliée ou endommagée.**



Étape 2 Contrôlez l'écoulement avant chaque injection

- **Veillez à toujours contrôler l'écoulement avant chaque injection.** Cela permettra de vous assurer que vous recevez la dose complète d'Awikli.
- Tournez le sélecteur de dose dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que vous voyiez le premier repère (10 unités) sur le compteur de dose. Voir Figure G.
- Assurez-vous que le repère est aligné sur l'indicateur de dose. Voir Figure H.



- Maintenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.
- **Maintenez le bouton de dose enfoncé jusqu'à ce que le compteur de dose affiche -0-**. Le -0- doit s'aligner sur l'indicateur de dose.
- Une goutte d'Awikli devrait apparaître au bout de l'aiguille. Cette goutte indique que votre stylo est prêt à l'emploi. Voir Figure I.
- **Si aucune goutte n'apparaît, vérifiez à nouveau l'écoulement.** Cela ne doit être fait que six fois au total.
- **S'il n'y a toujours pas de goutte**, votre aiguille pourrait être bouchée. Changez l'aiguille comme décrit dans « **Étape 5** » et « **Étape 1** ».
- Vérifiez ensuite à nouveau l'écoulement.
- **N'utilisez pas le stylo** si une goutte d'Awikli n'apparaît toujours pas.



Étape 3 Réglez votre dose

- Vérifiez que l'indicateur de dose est réglé sur -0-. Voir Figure J.
- Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner le nombre d'unités que vous avez besoin d'injecter, conformément aux instructions de votre infirmier/ère ou médecin. Le compteur de dose indique la dose sélectionnée en unités.
- **Assurez-vous de sélectionner la dose prévue.**



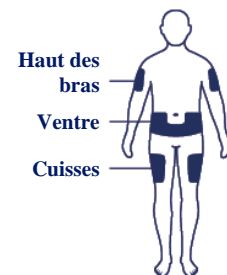
- Les unités indiquées sur le compteur de dose vous guideront jusqu'à ce que vous atteigniez votre dose. La dose peut être augmentée par paliers de **10 unités** à la fois.
- Vous entendrez un « clic » chaque fois que vous tournerez le sélecteur de dose. Ne réglez pas la dose en comptant le nombre de clics que vous entendez.
- Si vous n'avez pas sélectionné la bonne dose, vous pouvez tourner le sélecteur de dose dans un sens ou dans l'autre pour sélectionner la dose correcte.

- Lorsque votre dose est alignée sur l'indicateur de dose, vous avez sélectionné votre dose. **Assurez-vous de sélectionner la dose prévue.**
- Les images montrent des exemples sur la façon de choisir correctement votre dose. Voir Figure K.
- Si le compteur de dose s'arrête avant que vous n'atteigniez la dose prescrite, voir la section « **Avez-vous assez d'Awigli ?** » sous ces instructions.



Choisissez votre site d'injection

- Choisissez un site d'injection sur votre ventre (à une distance de 5 cm de votre nombril), les cuisses ou le haut des bras.
- Vous pouvez réaliser l'injection dans la même zone du corps chaque semaine, mais assurez-vous que le point d'injection ne soit pas le même que celui utilisé pour l'injection précédente.



Étape 4 Injection de votre dose

- Insérez totalement l'aiguille dans votre peau. Voir Figure L.
- Assurez-vous de pouvoir voir le compteur de dose. **Ne couvrez pas le compteur de dose et ne le touchez pas avec vos doigts.** Cela pourrait arrêter l'injection.



- **Maintenez le bouton de dose enfoncé jusqu'à ce que le compteur de dose affiche 0.**
- **Continuez à appuyer sur le bouton de dose avec l'aiguille insérée dans votre peau et comptez lentement jusqu'à 6.** Le 0 doit s'aligner sur l'indicateur de dose. Voir la Figure M. Vous pouvez entendre ou sentir un clic lorsque le compteur de dose revient à 0.



- Retirez l'aiguille de votre peau, puis relâchez le bouton de dose. Voir Figure N.
- Si l'aiguille est retirée plus tôt, un jet d'Awikli pourrait s'écouler de la pointe de l'aiguille et la dose complète ne sera pas administrée.
- Si du sang apparaît au niveau du site d'injection, appuyez légèrement sur la zone pour arrêter le saignement.
- Vous pourriez éventuellement voir une goutte d'Awikli à la pointe de l'aiguille après l'injection. Ceci est normal et n'affecte pas votre dose.



Étape 5 Après votre injection

- Insérez avec précaution l'extrémité de l'aiguille à l'intérieur du capuchon externe de l'aiguille, sur une surface plane, sans toucher l'aiguille ni le capuchon externe de l'aiguille. Voir Figure O.
- Une fois l'aiguille recouverte, emboîtez complètement et avec précaution le capuchon externe de l'aiguille.



- Dévissez l'aiguille et jetez-la soigneusement selon les instructions de votre médecin, de votre infirmier\ère, de votre pharmacien ou des autorités locales. Voir Figure P.
- N'essayez jamais de remettre le capuchon interne de l'aiguille une fois que vous l'avez retirée de l'aiguille. Vous risqueriez de vous piquer.
- **Veillez à toujours retirer et à jeter l'aiguille immédiatement après chaque injection** pour éviter toute contamination, infection, obstruction des aiguilles et dosage incorrect.
- Ne conservez jamais votre stylo avec l'aiguille fixée à celui-ci.



- **Remettez le capuchon sur** votre stylo après chaque utilisation pour protéger Awiqli de la lumière. Voir Figure Q.
- Lorsque le stylo est vide, jetez-le sans aiguille, selon les instructions de votre médecin, de votre infirmier\ère, de votre pharmacien ou des autorités locales.
- La notice et l'emballage vide peuvent être jetés dans les ordures ménagères.



Avez-vous suffisamment d'Awikli ?

- Si le compteur de dose s'arrête avant que vous n'atteigniez votre dose, cela signifie qu'il ne reste pas assez d'Awikli pour une dose complète. Le nombre indiqué sur le compteur de dose correspond au nombre d'unités restantes dans votre stylo.
- **Si vous avez besoin de plus d'Awikli que ce qui reste dans votre stylo**, vous pouvez diviser votre dose en utilisant deux stylos. Veillez à calculer correctement si vous divisez votre dose. Si vous avez un doute, jetez le stylo usagé et prenez la dose complète avec un stylo neuf.
- **Si vous divisez la dose de manière incorrecte vous injecterez trop peu ou trop d'Awikli, ce qui peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.**



Informations importantes

- **Les aiguilles sont à usage unique. Ne réutilisez jamais vos aiguilles.** Ceci réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction des aiguilles et de dosage incorrect.
- **Prenez soin de votre stylo.** Un manque de soin ou une mauvaise utilisation peut entraîner un dosage incorrect, ce qui pourrait provoquer un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.
- **Le personnel soignant doit être très attentif lors de la manipulation d'aiguilles** afin de prévenir les piqûres d'aiguilles et une infection.
- **N'utilisez jamais ce stylo sans aide si vous êtes malvoyant et que ne pouvez pas suivre ces instructions.** Faites appel à une personne ayant une bonne vue et ayant été formée à l'utilisation du stylo Awikli.
- **Tenez toujours le stylo et les aiguilles hors de la vue et de la portée d'autres personnes, en particulier des enfants.**
- **Injectez Awikli une fois par semaine.**
- **Utilisez votre Awikli conformément à la prescription. Si vous n'utilisez pas Awikli conformément à la prescription, cela pourrait entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.**
- **Si vous utilisez plus d'un type de médicament injectable, il est très important de vérifier le nom et la concentration** de l'étiquette de votre stylo avant utilisation.
- **Ne partagez jamais** votre stylo ou vos aiguilles avec d'autres personnes.

Entretien de votre stylo

- Ne pas congeler Awikli. N'utilisez jamais Awikli s'il a été congelé. Jetez le stylo.
- Ne laissez pas tomber votre stylo et ne le heurtez pas contre des surfaces dures.
- Évitez d'exposer Awikli à la lumière directe du soleil.
- Conservez Awikli à l'abri de la chaleur, des micro-ondes et de la lumière.
- N'essayez pas de réparer votre stylo ou de le démonter.
- N'exposez pas votre stylo à la poussière, à la saleté ou à un liquide.
- Ne lavez pas votre stylo, ne le trempez pas et ne le graissez pas. Il peut être nettoyé avec un détergent doux sur un chiffon humide.
- Consultez le verso de cette notice pour lire les conditions de conservation de votre stylo.